

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
und der Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Valentin)

DIE BEEINFLUSSUNG EINIGER AUSGEWÄHLTER BIOCHEMISCHER PARAMETER DURCH ERHÖHTE KÖRPERTEMPERATUREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Bernhardt Achatz
aus Schnaittach

1978 № 170

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
und der Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Valentin)

DIE BEEINFLUSSUNG EINIGER AUSGEWÄHLTER BIOCHEMISCHER PARAMETER DURCH ERHÖHTE KÖRPERTEMPERATUREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Bernhardt Achatz
aus Schnaittach

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juni 1978

Meinen Eltern gewidmet in tiefer Dankbarkeit

Herrn Professor Dr. med. H. Valentin
gilt mein besonderer Dank für die
Überlassung des Themas und die vielen
wertvollen Hinweise bei der Abfassung
der Arbeit.

Herrn Chem. Ing. (grad.) K.H. Schaller,
Herrn Dipl. Chem. Gossler, Herrn Dr.
med. R. Schiele und Herrn Dipl. Phys.
D. Weltle sei für die stets gewährte
Hilfe herzlich gedankt.

Herrn Dr. med. H.-P. Bost möchte ich
für die medizinische Betreuung des unter-
suchten Kollektives danken.

Ebenfalls danken möchte ich Frau War-
lich für ihre Assistenz bei den Be-
stimmungen der Belastungs-Parameter.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG
2. ÜBERSICHT ZU BIOCHEMISCHEN UND
PHYSIOLOGISCHEN UMSTELLUNGEN
BEI VERÄNDERUNGEN DER KÖRPER-
TEMPERATUR
 - 2.1 Literaturangaben zur Wirkung
exogener und endogener Tempera-
turänderungen auf den Körper
 - 2.1.1 Biochemische Veränderungen bei er-
höhter Umgebungstemperatur
 - 2.1.2 Biochemische Veränderungen bei er-
höhter Körpertemperatur
 - 2.2 Temperaturregulation beim Menschen
 - 2.2.1 Modellvorstellungen verschiedener
Autoren zur Homöostase der Körper-
temperatur
 - 2.2.2 Modellvorstellungen verschiedener
Autoren zur Entstehung des Fiebers.
 - 2.3 Kurzer Überblick über Stoffwechsel
und Physiologie der Catecholamine
 - 2.4 Literaturübersicht zum Verhalten
der ausgewählten Parameter:
Tagesrhythmik, Wechselbeziehungen,
Einflüsse physischer Belastung
 - 2.4.1 Verhalten der Catecholamine
 - 2.4.2 Verhalten des Cortisols
 - 2.4.3 Verhalten der DBH
 - 2.4.4 Verhalten des cAMP
 - 2.4.5 Verhalten der COMT

- 3. METHODIK
 - 3.1 Stichprobenauswahl
 - 3.2 Medizinische Untersuchung der Probanden
 - 3.3 Versuchsablauf
 - 3.4 Perifer-Injektionen
 - 3.5 Temperaturmessungen
 - 3.6 Gewinnung des Untersuchungsmaterials
 - 3.7 Analysenverfahren
 - 3.7.1 Analysenmethoden für DSH, COMT, Cortisol und cAMP
 - 3.7.2 Analysenmethode für NA im Plasma
 - 3.7.2.1 Prinzip
 - 3.7.2.2 Geräte, Chemikalien, Lösungen
 - 3.7.2.3 Probennahme und Probenlagerung
 - 3.7.2.4 Arbeitsvorschrift
 - 3.7.2.5 Erstellung von Eichkurven
 - 3.7.2.6 Analytische Zuverlässigkeitskriterien
 - 3.8 Statistik
- 4. ERGEBNISSE
- 5. DISKUSSION
- 6. ZUSAMMENFASSUNG
- 7. LITERATUR
- 8. ANHANG

1. EINLEITUNG

Die vielfältigen Belastungen des Menschen im Berufsleben sind zum Teil zu objektivieren und zu quantifizieren durch die Messung bestimmter biochemischer Parameter (SCHAAD und Mitarb. 1969, KLIMMER und Mitarb. 1972, BOST und Mitarb. 1975, SCHÄCKE und Mitarb. 1976, ULBRECHT und Mitarb. 1976, BORSCH-GALETKE 1977).

In der Arbeitswelt interessieren zum einen die Einflüsse durch das Material, mit dem umgegangen wird - hierunter fallen alle Einwirkungen auf den Stoffwechsel durch Inkorporation der verschiedensten Noxen - zum anderen die Umgebungsbedingungen, das Arbeitsplatzmilieu. Hierzu gehört u.a. die Hitze am Arbeitsplatz, also die Beeinflussung des Stoffwechselregelsystemes durch vermehrte Wärmezufuhr von außen. Biochemische Untersuchungen ergaben bei dieser Belastung oft nur kurzfristige Änderungen spezifischer Meßgrößen (SENAY/CHRISTENSEN 1968, HARRISON und Mitarb. 1975, WYNDHAM und Mitarb. 1976, EDDY und Mitarb. 1976).

Andere Verhältnisse liegen vor, wenn die Körpertemperatur durch endogene Vorgänge heraufgesetzt wird, wie es beim Fieber der Fall ist. Untersuchungen zu dieser Problematik liegen in

der Literatur nur spärlich vor (HALMAGYI und Mitarb. 1974, DASCOMBE/MILTON 1976). Um zu klären, ob die Steigerung der Körpertemperatur mit einer Änderung bestimmter Blutparameter konform geht, erschien uns eine experimentelle Fieberbelastung geeignet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine eventuelle Korrelation zwischen ausgewählten Blutparametern und künstlich verursachten Fieberschüben aufzuzeigen. Es sollen dadurch Anhaltspunkte zur Quantifizierung der Belastung des Stoffwechsels durch erhöhte Körpertemperaturen erhalten werden. Untersucht werden als Parameter zur Erfassung der Belastung Substanzen aus dem Catecholamin- und Glucocorticoidstoffwechsel. Als Meßgrößen wählten wir die Plasma-Konzentrationen von Noradrenalin, Cortisol und zyklischem Adenosinmonophosphat sowie die Plasma-Aktivitäten der Dopamin-Beta-Hydroxylase und der Catechol-Sauerstoff-Methyl-Transferase.

2. ÜBERSICHT ZU BIOCHEMISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN UMSTELLUNGEN UNTER VERÄNDERUNGEN DER KÖRPERTEMPERATUR

2.1 Literaturangaben zur Wirkung exogener und endogener Temperaturänderungen auf den Körper

2.1.1 Biochemische Veränderungen bei er- höhter Umgebungstemperatur

a) Untersuchungen am Menschen:

WYNDHAM und Mitarb. (1976) konnten zeigen, daß unter erhöhter Umgebungstemperatur und leichter Arbeit eine Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems über eine Verminderung des Schlagvolumens bei gleichzeitiger Erhöhung der Schlagzahl erfolgte. Die Rückkehr dieser Parameter zur Norm trat etwa am 5. Tage während der 10tägigen Belastung ein. HARRISON und Mitarb. (1975) berichteten über eine Verminderung des Plasmavolumens (etwa 10 - 12%) während der Anpassung an Hitze oder Kälte bei gleichzeitiger physischer Belastung. Das zirkulierende Volumen der Erythrozyten blieb jedoch konstant. Verschiedene Stoffwechseländerungen durch äussere Überwärmung (+70°C für höchstens eine Stunde) beobachteten EDDY und Mitarb. (1976). So stiegen die freien Fettsäuren an bis zu einem Wert von etwa 175% über der Norm. Wenn

auch weniger ausgeprägt, waren die Glucose im Blut und der Hämatokrit ebenfalls erhöht.

Wie aus der Arbeit von SZADKOWSKI und Mitarb. (1968) hervorgeht, ergaben sich bei Untersuchungen von 35 chronisch hitzebelasteten Schwerarbeitern signifikante Änderungen der Konzentrationen verschiedener Minerale und Spurenelemente im Serum. Die Elemente Kalium, Kalzium und Nickel sanken unter den Normwert, Blei und Magnesium stiegen signifikant an, Natrium dagegen blieb konstant. Die Autoren folgerten daraus, daß ein Schutzmechanismus zur Erhaltung der Elektrolytenkonzentrationen bestehe. Dieser Adaptationsprozess erfolgt wahrscheinlich über eine Aktivierung der Aldosteronsynthese durch das Renin-Angiotensinsystem (KRÜCK 1969). CONN und Mitarb. (1950) konnten bei hitzebelasteten Probanden eine gegenüber Normalpersonen erhöhte Aldosteronausscheidung im Urin nachweisen.

Weiterhin beobachteten SZADKOWSKI und Mitarb. (1969 a) einen Zusammenhang zwischen der Störung des Elektrolythaushaltes und der elektrisch-mechanischen Herzaktion. Es ergab sich eine signifikante Verlängerung der relativen QT-Zeit und der hämodynamisch wirkenden Systole. SZADKOWSKI und Mitarb. (1969 b)

ermittelten bei einem hitzebelasteten Kollektiv eine Erniedrigung des Serumzink- und Serumkupferspiegels. Diese Spurenelementverluste führten die Autoren vor allem auf eine vermehrte Schweißabsonderung zurück. Die percutane Elimination der erwähnten Elemente wurde durch den kompensatorischen Hyperaldosteronismus noch gefördert.

b) Tierexperimentelle Befunde:

Die im folgenden beschriebenen Stoffwechseländerungen unter Hitzebelastung sind im Tierversuch ermittelt worden. Aus den Ergebnissen kann nur mit Einschränkung auf das Verhalten des menschlichen Stoffwechsels geschlossen werden. ROIZEN und Mitarb. (1975) stellten bei Ratten, die einer Wärme- oder Kältebelastung ausgesetzt worden waren, eine Änderung der Plasmacatecholamine fest. In der Wärme nahm der Catecholamingehalt ab, in der Kälte stieg er an. Dagegen zeigte die Untersuchung des Dopamin- β -Hydroxylase-Spiegels im Plasma keine nennenswerte Änderung unter den erwähnten Versuchsbedingungen.

EL-HALAWANI und Mitarb. (1973) untersuchten das Verhalten der Catecholamine und Corticoide an Truthähnen, die entweder Umgebungstemperaturen von 32°C oder 7°C ausgesetzt worden waren. Die Autoren fanden ein Absin-

ken der Catecholaminspiegel in Hirn und Herz bei geringer Außentemperatur, während bei erhöhter Umgebungstemperatur der Catecholamingehalt dieser Organe anstieg. Demgegenüber blieben die Änderungen der Plasmacorticoide im wesentlichen auf die Tagesrhythmik beschränkt.

2.1.2 Biochemische Veränderungen bei erhöhter Körpertemperatur

a) Untersuchungen am Menschen:

Über die Änderung verschiedener Parameter im Fieber, d.h. bei einer Körpertemperatur oberhalb 37,5°C, liegen nur wenige Ergebnisse vor. HALMAGYI und Mitarb. (1974) untersuchten die Steigerung des Stoffumsatzes bei Fieber aufgrund einer septischen Erkrankung an 18 Patienten. Je Grad erhöhter Körpertemperatur fanden die Autoren eine Steigerung des Stoffwechsels um etwa 12% und eine Zunahme der Herzschlagfrequenz. Bei kurzen Fieberschüben folgte dem Temperaturanstieg der Stoffwechselanstieg, bei schneller Entfieberung sank die Temperatur wegen der Speicherwirkung des Körpers später ab als die Stoffwechselrate.

b) Tierexperimentelle Befunde:

DASCOMBE/MILTON (1976) untersuchten an Katzen, die pyrogeninduzierten Fieberschüben ausgesetzt worden waren, die Wechselwirkung zwischen Körpertemperatur und c-AMP-Spiegel im Liquor. Sie konnten keine signifikanten Beziehungen feststellen. Daraus schlossen sie, daß c-AMP bei dieser Spezies keine Wirkung auf die Körpertemperatur ausübt und umgekehrt auch von dieser nicht beeinflusst wird.

2.2 Temperaturregulation beim Menschen

2.2.1 Modellvorstellungen verschiedener

Autoren zum Homoöstase der Körpertemperatur

Vor der Erörterung der von uns bei Fieberbelastung gewonnenen Ergebnisse sollen die Regelmechanismen zur Aufrechterhaltung einer konstanten Körpertemperatur kurz aufgezeigt werden.

Allgemein ist die Körpertemperatur ein Fließgleichgewicht. "Zufließend" sind die durch Stoffwechselvorgänge erzeugte Wärme und hohe Außentemperaturen, "abfließend" sind die durch Strahlung, Konvektion und Verdunstung dem Körper entzogenen Wärmemengen. Um eine

in engen Grenzen konstante Temperatur des Körperkernes zu ermöglichen, muß ein entsprechend spezielles und empfindliches Regelsystem existieren. Einerseits ist durch Beeinflussung des Stoffwechsels die Wärmeerzeugung, andererseits durch Schweißproduktion und Änderung der Weite der Hautkapillaren die Wärmeabgabe zu steuern. Nach HAYWARD (1974) scheint das entsprechende Regelzentrum in der Region des Hypothalamus zu sitzen. Dabei ist zwischen im vorderen Hypothalamus und im hinteren Hypothalamus gelegenen Teilen zu unterscheiden (MYERS 1974). Ein Teil des vorderen Hypothalamus, der spezielle Monoamin-enthaltende Neurone besitzt (HORITA/QUOCK 1974), dient zur Regulierung der Temperatur. Im hinteren Hypothalamus ist der "Sollwertgeber" für die Körpertemperatur lokalisiert (HAMMEL 1972, NUTIK 1973 a/b). Aus den Untersuchungen von MYERS (1974) ergab sich, daß der Sollwert wahrscheinlich festgelegt ist als Relation von Na^+ zu Ca^{++} Ionen in dieser Hypothalamus-Region. Nahm der Quotient $\text{Na}^+ : \text{Ca}^{++}$ Ionen durch Erhöhung des Na^+ -Anteils zu, so wurde die Körpertemperatur heraufgesetzt. Im umgekehrten Falle, bei Anstieg der Ca^{++} Ionen, beobachtete der Autor einen Temperaturabfall. Eine Änderung der Ionenkonzentration des Liquors resultierte daraus allerdings nicht (NIELSEN und Mitarb. 1973).

Eine dritte physiologisch wichtige Region zur Temperaturregulation befindet sich nach LIPTON (1973) in der Medulla oblongata. Dies konnte er in Versuchen mit Ratten nachweisen, denen spezielle Thermoelktroden implantiert worden waren.

HOUNDAS/GUIEU (1974) erörten zwei physikalische Modelle der Temperaturregelung beim Menschen. Zum einen die Modellvorstellung eines "Sollwertes", der über verschiedene Regelmechanismen konstant gehalten wird. Zum anderen eine Art Servomechanismus, der die Gesamtwärmemenge des Körpers erfaßt und danach die metabolische Produktion bzw. die Abgabe steuert.

2.2.2 Modellvorstellungen verschiedener Autoren zur Entstehung des Fiebers

Entsprechend den verschiedenen Vorstellungen über die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur sind auch die Modelle zur Erklärung der Fieberentstehung unterschiedlich. Sowohl eine Veränderung des "Sollwertes" im Hypothalamus als auch eine Erhöhung der "Signalverstärkung" des Kontrollorganes werden diskutiert (HOUNDAS 1974, MYERS 1974). WILLIES und Mitarb. (1976) führen Fieber auf die Wirkung eines endogenen Pyrogens zurück,

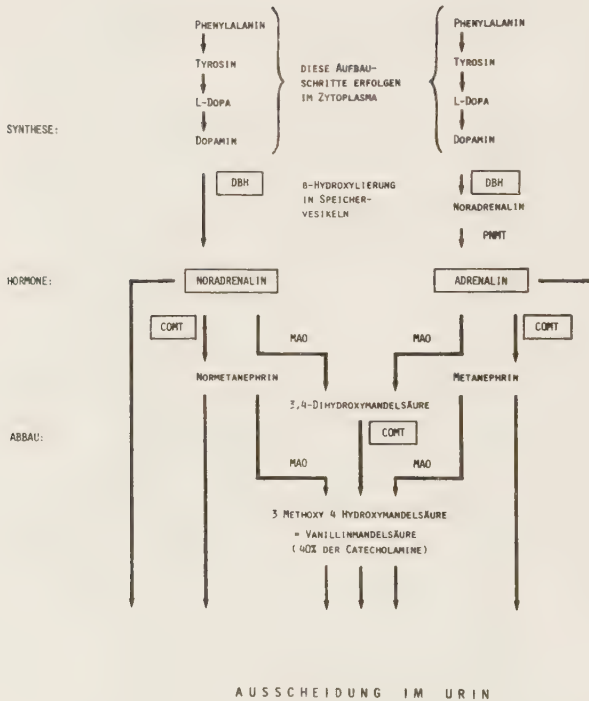
das bei vielen pathologischen Prozessen aus dem Körpergewebe freigesetzt wird. Die Gewebsreaktion kann Folge der Einwirkung einer Lipopolysaccharidkomponente der Zellwand gramnegativer Bakterien sein (ATKINS 1960). Für die Fieberentstehung im Kaninchen stellten LABOURN und Mitarb. (1975) eine mögliche Reaktionskette auf: Endotoxin-Leukozyten-Pyrogen-Noradrenalin-Prostaglandin E_1 -cAMP.

Einig ist man sich allerdings darüber, daß die zur Übertragung der verschiedenen Steuerbefehle wichtigen Substanzen der Gruppe der Catecholamine angehören. Dies sind im engeren Sinne Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin (STANTON und Mitarb. 1972, WURTMAN 1973, HOROWITZ 1974, SATINOFF/CANTOR 1974, LEWIS und Mitarb. 1974).

Noradrenalin ist der entscheidende Neurotransmitter, der zwischen postganglionärer Nervenfasern und der Effektorzelle mit ihren verschiedenen Rezeptoren "vermittelt". Jegliche Änderung in der Stoffwechselsteuerung des Körpers müßte sich, in Grenzen, in einer Veränderung des Plasma-Catecholaminspiegels dokumentieren. Aus diesem Grund soll auf Synthese, Wirkungen und Abbau der Brenzkatechine im folgenden kurz eingegangen werden.

2.3 Kurzer Überblick über Stoffwechsel und Physiologie der Catecholamine

Synthese und Abbau der NNM-Hormone sind in Schema 1 dargestellt. Ausgehend von Phenylalanin über Tyrosin und L-Dopa wird im Zytosol Dopamin gebildet. Dies gelangt über spezielle Transportmechanismen in die Speichervesikel des Terminalretikulums der adrenergen Nervenendigungen. Der nächste Syntheseschritt, die Hydroxylierung in β -Stellung, erfolgt durch die Dopamin- β -Hydroxylase im Speichervesikel selbst. Es entsteht Noradrenalin. Soll durch eine Methylierung am Stickstoff daraus Adrenalin werden, muß das Noradrenalin aus dem Speichervesikel ins Zytosol übertreten. Hier wird es durch die Phenyläthanolamin-Stickstoff-Methyl-Transferase (PNMT) methyliert. Die Bildung von Noradrenalin verläuft sowohl in den Endigungen der Nerven des sympathischen Systemes als auch in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Grund hierfür scheint die Abhängigkeit der PNMT von der Glucocorticoidkonzentration der Umgebung zu sein (BRISSE 1970). Die Steuerung der Synthese erfolgt durch Beeinflussung der Tyrosin-Hydroxylase im negativen Feedback durch Noradrenalin. Eine weitere Modulation der Syntheserate durch die Aktivität der Dopamin-Beta-Hydroxylase und die



Schema 1: Synthese und Abbau der Catecholamine

Spiegel ihrer Inhibitoren wird diskutiert (THIERRY 1972, MOLINOFF/ORCUTT 1973, THOENEN/OTTEN 1976). Das Nebennierenmark sezerniert zu etwa 80% Adrenalin und nur ca. 20% Noradrenalin. Die Wirkung dieser biogenen Amine beruht auf der Beeinflussung bestimmter Rezeptortypen an verschiedenen Organsystemen.

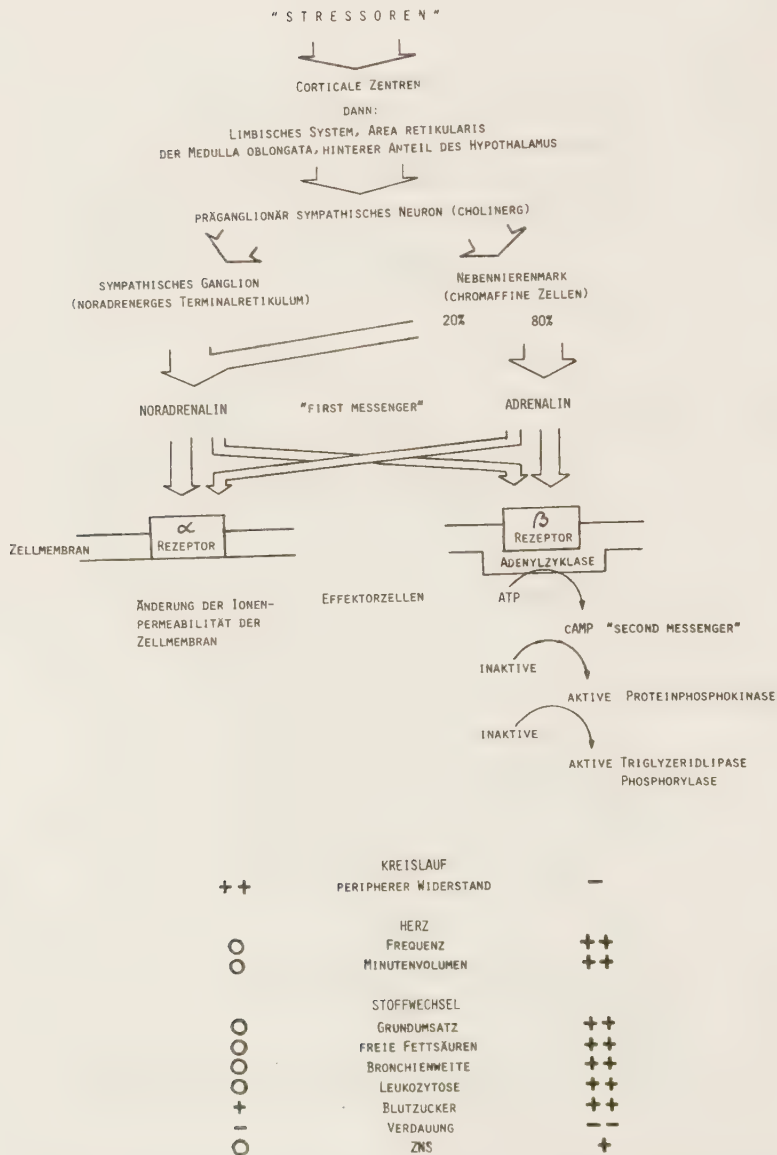
Schema 2 bietet eine Übersicht der verschiedenen Folgen der Rezeptorenerregung. Hierbei ist zu beachten, daß keines der beiden Hormone streng spezifisch für einen Rezeptortyp ist. Bei Noradrenalin überwiegt der Einfluß auf die alpha-, bei Adrenalin der auf die beta-Rezeptoren. Die entsprechenden Vorstellungen, wie die Erregung umgesetzt wird in eine Änderung des Stoffwechsels, sind ebenfalls aus dem Schema ersichtlich. An den alpha-Rezeptoren tritt eine Änderung der Ionenpermeabilität der Zellmembran der jeweiligen Effektorzelle auf. Dadurch wird das Membranpotential entweder erhöht oder die Membran wird depolarisiert (JENKINSON 1973).

Anders ist die Wirkungsweise der beta-Rezeptoren bei Erregung. Durch Aktivierung der membran gebundenen Adenylzyklase wird ATP in zyklisches 3'5' Adenosinmonophosphat umgewandelt. Dies dient als "second messenger" zur katalytischen Anregung der Proteinphosphatkinasen,

UMWELTBEDINGUNGEN:
LÄRM, HITZE, KÄLTE

PHYSISCHE BELASTUNG:
ARBEIT, ANSTRENGUNG

PSYCHISCHE BELASTUNG:
SCHRECK, FREUDE, FURCHT, ÄRGER



Schema 2: Catecholamine als Vermittler zwischen Umwelteinflüssen und Adaptationsvorgängen im Körper

die ihrerseits inaktive Enzyme in aktive Formen überführen. Triglyceridlipasen und Phosphorylasen werden aktiviert, was eine Steigerung der Lipolyse bzw. Glycogenolyse zur Folge hat.

Während die Synthese der Catecholamine streng lokalisiert in den entsprechenden Nervenendigungen und dem Nebennierenmark erfolgt, ist der Abbau nicht an bestimmte Organe gebunden. Ein Großteil des freigesetzten Noradrenalins, etwa 90% (HUGHES/ROTH 1974), gelangt durch einen aktiven Wiederaufnahmemechanismus zurück in die Speichervesikel und wird so "inaktiviert". In den Effektorzellen verschiedener Erfolgsorgane wird Noradrenalin von der Monoaminoxidase (MAO) desaminiert und durch die Catechol-Sauerstoff-Methyl-Transferase (COMT) methyliert. Ähnlich ist der Abbau der im Blut zirkulierenden Catecholamine durch die MAO und COMT der Leber. Schließlich werden die Catecholamine und ihre Metaboliten in der Leber konjugiert und als Glucoronide oder Sulfatester ausgeschieden.

Die Ausscheidung der verschiedenen Catecholamin-Metaboliten ist Schema 1 zu entnehmen.

2.4 Literaturübersicht zum Verhalten
der ausgewählten Parameter:
Tagesrhythmik, Wechselbeziehungen,
Einflüsse physischer Belastung

2.4.1 Verhalten der Catecholamine

Änderungen des Catecholamin-Spiegels in biologischen Körperflüssigkeiten unter verschiedenen Bedingungen sind seit längerem bekannt (KLENSCH/GÖTT 1970, CHRISTENSEN 1972, RAO und Mitarb. 1972, TAKKI/TANNISTO 1973, STONE 1973).

In welchem Maße tagesrhythmische Schwankungen der Plasma-Catecholamine auftreten, ist noch nicht sicher abzuklären. TURTON und DEEGAN (1974) beschrieben Verläufe mit Maxima am Vormittag und Minima in den Abendstunden (siehe Abbildung 1). Nach Untersuchungen von KLENSCH (1966) liegt der Noradrenalinspiegel bei Normalpersonen ohne Belastung zwischen 100 und 700 pg/ml Plasma.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick gegeben werden über uns aus der Literatur bekannte Beeinflussungen der Catecholamine durch physische Belastungen.

BANISTER/GRIFFITHS (1972) und HARTLEY und Mit-

arb. (1972) stellten bei steigender Fahrradergometerbelastung ihrer Probanden einen entsprechenden Anstieg der Plasma-Catecholamine fest. Bei mäßiger physischer Belastung konnten CHRISTENSEN/BRANDSBORG (1973) erst dann einen Anstieg der Brenzkatechine sichern, wenn die Herzschlagfrequenz um mehr als 30 Schläge/min. gegenüber dem Ruhewert zugenommen hatte. Auswirkungen kurzzeitiger (ca. 15 min.) submaximaler Arbeit untersuchten NILSSON und Mitarb. (1975). Sie fanden einen belastungsentsprechenden, signifikanten Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin. Allerdings wurden bereits etwa 20 Minuten nach Belastungsende wieder die Ruhewerte erreicht. METIVIER (1975) gibt eine Übersicht über das Verhalten der Catecholamine bei Sportlern verschiedener Disziplinen während des Trainings. Die Noradrenalin Spiegel stiegen jeweils stark an (bis zum 10fachen des Ruhewertes), die Erhöhung der Adrenalin Spiegel war dagegen im Verhältnis zu den entsprechenden Ruhewerten meist geringer ausgeprägt.

In einer Studie zum Verhalten des Plasma-Noradrenalins vor und nach einem Langstreckenmarsch als Belastungsgröße (GOSSLER und Mitarb. 1977a) konnte ein signifikanter Anstieg dieses Parameter nachgewiesen werden. GOSSLER und Mitarb. (1977b) und PFEIFFER (1977) fan-

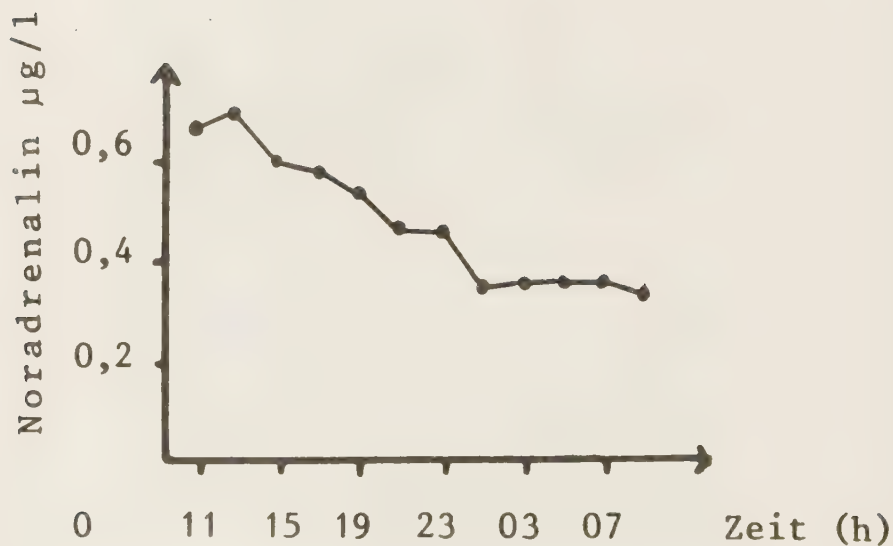


Abbildung 1: Circadiane Änderungen der Plasma-NoradrenalinKonzentrationen bei 12 Normalpersonen (nach TURTON und DEEGAN 1974)

den bei Ergometerbelastung - in 50 Watt Intervallen bis 250 Watt zunehmend-linear ansteigende Noradrenalinspiegel im Plasma.

2.4.2 Verhalten des Cortisols

Das Nebennierenrindenhormon Cortisol ist Teil des Funktionskreises Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde. Es reagiert im hormonellen Adaptationssystem sehr frühzeitig auf körperliche Belastung (LEHNERT/MEININGER 1967). Dabei erfolgt jede Reaktion, grob schematisiert, in drei Phasen: zunächst rhythmische Konzentrationsänderungen der Corticosteroide als Anpassung auf veränderte Stoffwechselsituationen. Nach dem Einstellen eines dynamischen Gleichgewichtes bleibt die Hormonkonzentration auf dem vorgegebenen Sollwert. Bei funktioneller Insuffizienz des Regelkreises kommt es in einer dritten Phase zur Unterschreitung des Sollwertes (LEHNERT/MEININGER 1967). Experimentell wurde dies in einer Arbeit von LEHNERT und Mitarb. (1968) bestätigt. Die Autoren untersuchten das Verhalten des adrenalen Regelkreises unter dosierter körperlicher Belastung (bis zu 150 W Tretkurbelarbeit). Dabei ergab sich anfangs ein signifikanter Cortisolanstieg mit rhythmischen Konzentrationsänderungen. Allmählich schien

sich der Hormonspiegel trotz Belastung allerdings wieder dem Ruhewert zu nähern.

Bei der Regulierung des Plasmaspiegels scheinen Abbau bzw. Rückspeicherung in Muskel und Fettgewebe mindestens die gleiche Rolle zu spielen wie die Neusynthese in der Nebennierenrinde (FEW 1974). Der Autor untersuchte den Cortisolspiegel in Ruhe und bei körperlicher Belastung (leichte und maximale Tretmühlenbelastung). Dabei ergab sich nur bei höchster Leistung ein signifikanter Anstieg des Hormonspiegels.

Ebenfalls einen Cortisolanstieg unter Tretmühlenbelastung fanden JAFFE und Mitarb. (1973). GOSSLER und Mitarb. (1977b) berichteten über einen ausgeprägten Anstieg des Cortisolspiegels nach Fahrradergometerbelastung.

Bei entsprechenden Spiegelbestimmungen in Plasma ist jeweils die ausgeprägte 24-Stunden-Rhythmik des Hormones zu berücksichtigen. Zwischen 20⁰⁰ Uhr und 2⁰⁰ Uhr treten minimale Plasmaspiegel von 2 - 6 µg% auf. Dagegen werden in der Zeit zwischen 5⁰⁰ Uhr und 9⁰⁰ Uhr maximale Spiegel mit 16 - 25 µg% gemessen (WEITZMAN und Mitarb. 1971, VERMEULEN 1975). Zum Verlauf des Plasma-Cortisolspiegels in Ruhe siehe auch Abbildung 2.

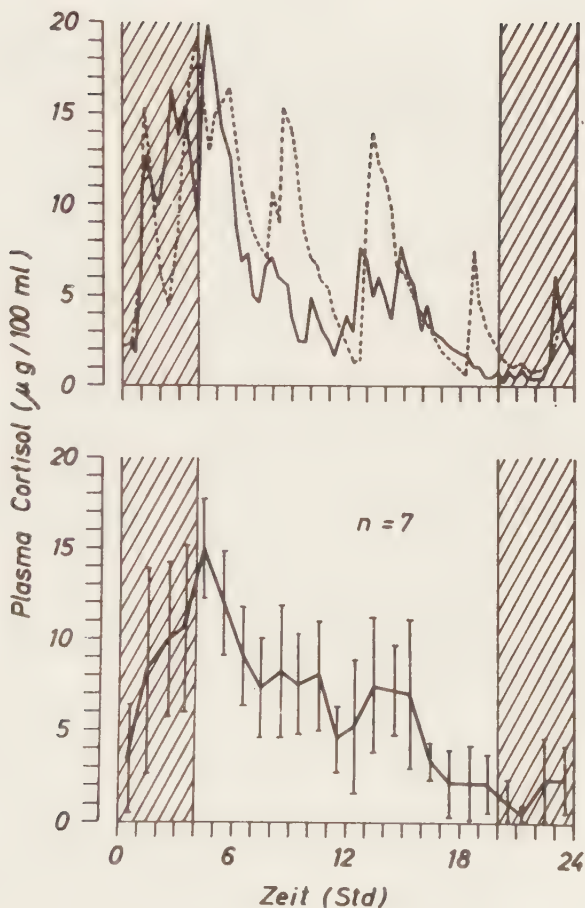


Abbildung 2: Tagesrhythmik des Plasma-Cortisol-Spiegels

oben: zwei Meßreihen an einer Versuchsperson,
 unten: Mittelwerte mit Streuung bei 6 Versuchspersonen,
 schraffiert: Schlafzeit
 (nach WEITZMAN u. Mitarb. 1971)

2.4.3 Verhalten der Dopamin-Beta-Hydroxylase

In einer Untersuchung zum Tag-und-Nacht-Rhythmus der Aktivität der DBH wird von OKADA und Mitarb. (1974) ein Verlauf mit hohen Enzymaktivitäten tagsüber und deutlich niedrigeren Werten zwischen 20⁰⁰ Uhr und 8⁰⁰ Uhr beschrieben. MARKIANOS/BECK-MANN (1976) untersuchten die täglichen Spiegelschwankungen an 11 gesunden Freiwilligen. Sie fanden einen dem Cortisolspiegel ähnlichen Aktivitätsverlauf. Gegen 8⁰⁰ Uhr wurden die Höchstwerte, etwa um 2⁰⁰ Uhr die Minima gemessen. Daraus schlossen die Untersucher auf eine direkte Beziehung zum Erregungszustand des sympathischen Nervensystems. Die gleiche Ansicht vertreten auch PLANZ und Mitarb. (1974).

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen WEINSHILBOUM und Mitarb. (1973). Wegen der großen interindividuellen Schwankungsbreite (bei Normalpersonen DBH-Aktivitätswerte von 5 bis über 150 U/l) und dem typischen altersentsprechenden Aktivitätsverlauf (maximaler Spiegel etwa vom 6. bis zum 40sten Lebensjahr) könne kein direkter Schluß auf den Zustand des sympathischen Nervensystems gezogen werden. Eine Änderung der DBH-Aktivität konnten die Autoren nur unter schwerer

körperlicher Belastung feststellen. Ähnliche Aussagen zum Verhalten der DSH unter physischer Beanspruchung finden sich in den Arbeiten von PLANZ und PALM (1973), BENNETT und Mitarb. (1974) und PLANZ und Mitarb. (1976). Ausgeprägte Anstiege der Enzymaktivität traten jeweils erst bei schwerer bis maximaler Belastung auf.

Bei geringer körperlicher Belastung ergaben sich nur dann Aktivitätssteigerungen des Enzyms, wenn gleichzeitig die Umgebungstemperatur auf 40°C erhöht wurde (FREWIN und Mitarb. 1973).

In verschiedenen Studien, die an unserem Institut durchgeführt wurden, konnten keine signifikanten Erhöhungen der DSH-Aktivität bei physischen oder psycho-mentalenen Belastungen gesichert werden (GOSSLER und Mitarb. 1977b, PFEIFFER 1977).

Die Aktivitätsschwankungen der DSH bei 10 Probanden zwischen 10⁰⁰ Uhr und 18⁰⁰ Uhr zeigt Abbildung 3. Bemerkenswert sind auch hier die sehr großen interindividuellen Unterschiede.

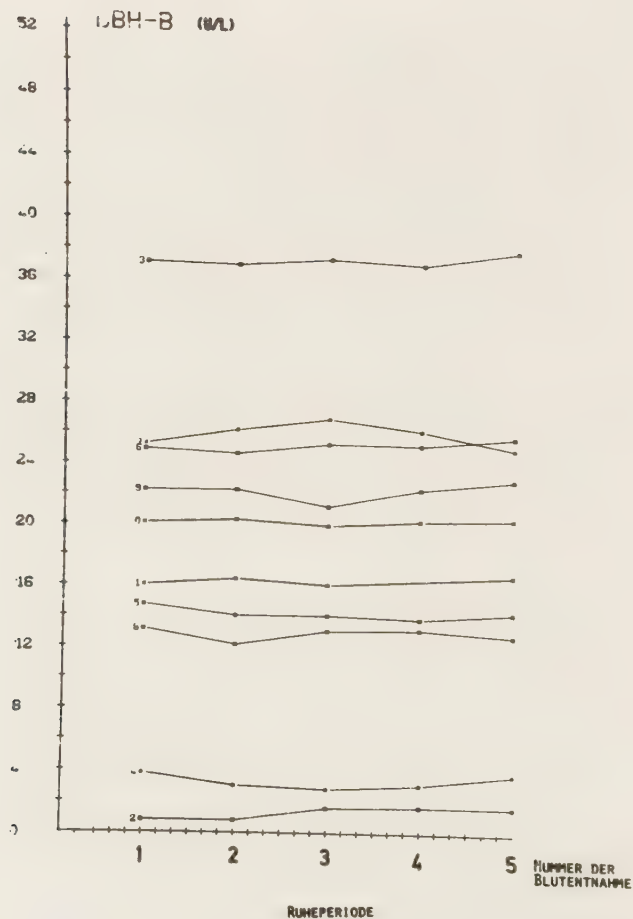


Abbildung 3: Tageszeitliche und interindividuelle Unterschiede der Aktivität der DBH bei 10 Probanden (nach PFEIFFER 1977)*

* es erfolgten 5 Blutentnahmen, um 10⁰⁰ Uhr beginnend, jeweils in 2-Stunden-Intervallen

2.4.4 Verhalten des zyklischen Adenosinmonophosphates (cAMP)

Das cAMP ist ein wichtiges Glied in der Übertragung von Hormon-Konzentrationsänderungen auf die Stoffwechselfvorgänge im Zellinneren. Man bezeichnet es daher auch als "second messenger" (SUTHERLAND 1962, SCHWARZMEIER 1975) im Gegensatz zum jeweiligen Hormon, das als "first messenger" fungiert (siehe Schema 2).

Folge der cAMP Wirkung ist die Aktivierung von Proteinkinasen in der Zelle, die wiederum verschiedene Stoffwechselzyklen initiieren. Bezüglich der vielfältigen Wirkungen des cAMP auf den Metabolismus der Zellen wird auf die Veröffentlichung von SCHWARZMEIER (1975) verwiesen.

Untersuchungen über die Tagesrhythmik des cAMP-Spiegel finden sich bei PUJOL-AMAT und Mitarb. (1977). Nach diesen Autoren treten die höchsten Spiegel während der Morgenstunden, im Zeitraum zwischen 6⁰⁰ und 10⁰⁰ Uhr, auf. Die niedrigsten Werte wurden jeweils gegen 22⁰⁰ Uhr gemessen. Demgegenüber weisen in einer früheren Veröffentlichung HOLMES/HAMADAH (1974) auf die große Variationsbreite der Verläufe hin, wonach auch Rhythmen mit Maxima gegen 24⁰⁰ Uhr auftreten können.

Die Normalwerte für cAMP im Plasma schwanken zwischen 10 und 50 pMol/ml (v. IMHOFF 1977). Siehe dazu auch Abbildung 4.

Zu den Auswirkungen physischer Belastungen auf den cAMP-Spiegel liegen in der Literatur verschiedene Angaben vor.

MÄURER und Mitarb. (1974) konnten nach submaximaler Ergometerbelastung ihrer Probanden keinen Anstieg des Nukleotids sichern. SCHWARZMEIER (1975) weist auf eine Erniedrigung des Spiegels nach körperlicher Belastung hin. Keine gerichtete Änderung des Plasma-cAMP-Gehaltes fand v. IMHOFF (1977) nach Arbeitsbelastung.

Eine deutliche Zunahme des cAMP's verzeichnete dagegen bei Fahrradergometerbelastung bis zu 250 W PFEIFFER (1978). Nach einem Langstreckenmarsch trat ebenfalls eine bedeutende Steigerung des cAMP-Spiegels auf (GOSSLER und Mitarb. 1977a).

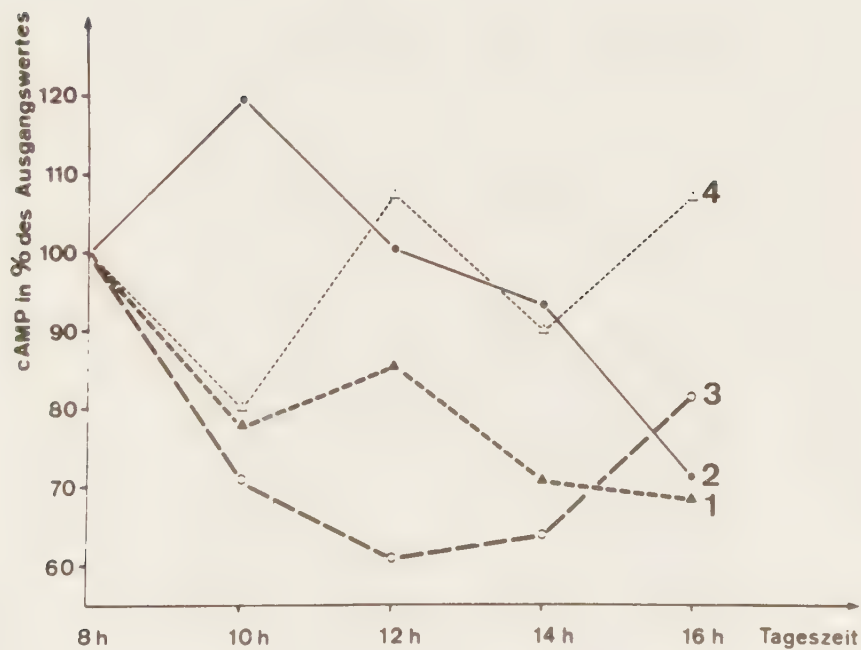


Abbildung 4: Tageszeitabhängige Schwankungen des cAMP-Spiegels im Plasma bei 4 Probanden. Die Ausgangswerte wurden jeweils gleich 100% gesetzt (GOSSLER u. Mitarb. 1977a)

2.4.5 Verhalten der Catechol-Sauerstoff- Methyl-Transferase (COMT)

Die COMT ist maßgeblich am Abbau der Catecholamine beteiligt (AXELROD und Mitarb. 1958), wie auch aus Schema 1 hervorgeht. Daher erscheint die Erfassung ihrer Aktivität zweckmäßig als mögliches Maß zur Beurteilung der Auswirkungen verschiedener Belastungen auf den Catecholamin-Katabolismus. Allerdings sind noch viele Detailfragen bezüglich der Reaktionsabläufe offen (FLOHE 1974).

Regelmäßige Änderungen der Enzymaktivität im Tagesverlauf waren bisher nicht nachzuweisen (GOSSLER/SCHALLER 1975, JÄGER 1977). Die Enzymaktivität schwankt interindividuell zwischen 0.05 und 0.5 U/l Erys (JÄGER 1977).

Zusammenhänge der Aktivität der COMT mit Reaktionen des Körpers bei verschiedenen Belastungen erwähnt KVETNANSKY (KVETNANSKY 1973, KVETNANSKY und Mitarb. 1975).

Nach physischer Belastung konnte bisher beim Menschen keine ausgeprägte Änderung der Enzym-Aktivität beobachtet werden (GOSSLER und Mitarb. 1977b, JÄGER 1977, PFEIFFER 1977). Die vereinzelt aufgetretenen Aktivitätsschwankungen waren statistisch nicht zu sichern.

3. METHODIK

3.1 Stichprobenauswahl

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 10 gesunden Testpersonen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, davon waren 6 Männer und 4 Frauen.

3.2 Medizinische Untersuchung der Probanden

Nach gründlicher Aufklärung über den vorgesehenen Versuch und die möglichen Komplikationen wurden die Probanden auf ihren Gesundheitszustand untersucht. Die vorgenommenen physikalischen und laborklinischen Einzeluntersuchungen sind der Arbeit BOST und Mitarb. (1975) zu entnehmen.

Nach Versuchsende wurde die Untersuchung der Probanden wiederholt. Eine wesentliche Änderung der Befunde gegenüber der Voruntersuchung war nicht festzustellen - abgesehen von der Abnahme von Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl. Diese Verringerung der geformten Bestandteile des Blutes trat bei allen Probanden auf.

Sechs Wochen nach Versuchsende erfolgte eine

Nachuntersuchung der klinisch-chemischen Größen.

3.3 Versuchsablauf

Für 8 Tage wurden die Probanden stationär in die Beobachtungsabteilung des Institutes für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg aufgenommen. Innerhalb dieser Zeitspanne nahmen wir bei jeder der Versuchspersonen drei experimentelle Fieberbelastungen vor. Zwischen den Fieberschüben lag jeweils mindestens ein fieberfreier Tag, an dem keine Pflicht zur Bettruhe bestand. Um eine Dehydratation der Probanden zu vermeiden, standen Mineralwasser und Limonade in beliebiger Menge zur Verfügung.

3.4 Vorgehen bei der Fieberbelastung

Die Fieberphasen wurden jeweils durch eine intravenöse Verabreichung des Pyretikums Pyrifor[®] (ASTA-Werke AG, Brackwede) bewirkt. Pyrifor[®] enthält fiebererzeugende Wirkstoffe aus einigen nichtpathogenen Bakterienstämmen der Coli-Gruppe.

Um in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosieren

zu können, bereiteten wir eine Verdünnung der Ausgangssubstanz mit physiologischer Kochsalzlösung in der Konzentration von 10 I.E. Pyrifer[®] pro ml Injektionslösung. Eine Einheit entspricht hierbei 1 Million Keime.

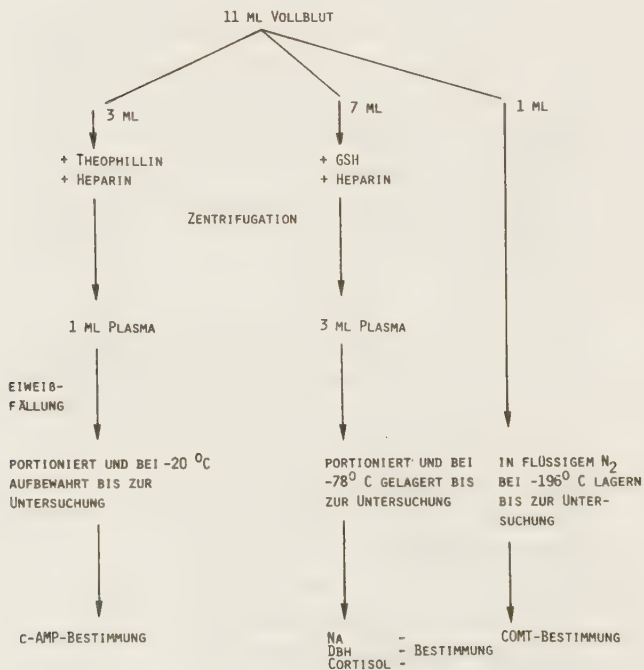
Die Anfangsdosis wurde für Frauen auf 30, für Männer auf 50 Einheiten festgelegt. Entsprechend der individuellen Reaktion der Probanden auf die Erstinjektion wurden die notwendigen Dosissteigerungen für die zweite und dritte Verabreichung vorgenommen. Zwei bis vier Stunden nach Pyrifer[®]-Gabe setzte das Fieber ein; es hielt sieben bis vierzig Stunden an. Insbesondere nach der ersten Injektion traten schubweise Fieberverläufe mit mehreren Maxima auf. Trotz der möglichst individuellen Dosisanpassung konnte eine von Proband zu Proband verschiedene Reaktion in Bezug auf Höhe und Dauer des Fiebers nicht vermieden werden.

3.5 Messung der Temperatur

Zunächst erfolgte eine Messung der Ausgangstemperatur. Während Anstieg und Maximum des Fiebers wurde die Temperatur stündlich, bei gemäßigten Temperaturen dreistündlich und in den fieberfreien Zeiten sechsstündlich rektal gemessen.

3.6 Probengewinnung

Entnahme des Blutes unter entsprechenden
Cautelen durch Venenpunktion. Zeitpunkt
der Blutentnahmen war jeweils unmittelbar
vor und 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der
Pyrifer[®]-Injektion. Die Abnahme am Morgen,
jeweils 8³⁰ Uhr bzw. 9⁰⁰ Uhr, wurde unter
Nüchternbedingungen vorgenommen. Die Pro-
benaufteilung geschah nach folgendem Schema:



3.7 Analysenverfahren

3.7.1 Analysenmethoden für DBH, COMT, Cortisol und cAMP

Bestimmt wurden die Plasma-Aktivitäten von Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH) und Catechol-Sauerstoff-Methyl-Transferase (COMT) sowie die Plasmaspiegel von Cortisol, cyclischem 3'5'-Adenosin-Monophosphat und Noradrenalin.

Die Bestimmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase im Plasma erfolgt nach einer Modifikation der von NAGATSU und UDENFRIEND (1972) angegebenen photometrischen Methode. Als Substrat wird Tyramin verwendet, das in Gegenwart des Cofaktors Ascorbinsäure zu Octopamin umgesetzt wird. Das gebildete Octopamin wird durch Perjodat zu dem im UV-Bereich stark absorbierenden p-Hydroxybenzaldehyd oxidiert. Die bei 330 nm gegen einen Leerwert gemessene Absorption ist ein Maß für die Enzymaktivität. Die Berechnung in Aktivitätseinheiten erfolgt durch Einsetzen der Extinktionen in eine mit definierten Octopaminmengen erstellte Eichkurve (PFEIFFER 1977).

Die quantitative Erfassung der COMT-Aktivität erfolgte nach einer Methode von GRIFFITHS und Mitarb. (1972) in der Modifikation von GOSSLER und Mitarb. (1975), JÄGER (1977).

Das Prinzip besteht in der Derivatisierung von C^{14} markiertem Adrenalin durch die COMT zu C^{14} -Metanephrin, als Cofaktoren werden S-Adenosyl-Methionin und Magnesiumionen benötigt. Metanephrin wird aus dem Bluthämolysat mit Toluol/Isoamylalkohol extrahiert und im Szintillationszähler gezählt. Die Menge des entstandenen C^{14} -Metanephrins ist dann das Maß für die Enzymaktivität.

Die von uns zur Plasma-Cortisol-Bestimmung verwendete Methode geht zurück auf Arbeiten von MURPHY (1967). Das Prinzip dieses Meßverfahrens ist die kompetitive Proteinbindung des Hormons an Transcortin. Zunächst extrahiert man das Cortisol mit Dichlormethan. Es folgt die Inkubation mit Reagenzplasma. Dieses Reagenzplasma ist verdünntes Humanplasma, das spezifisch cortisolbindendes Protein und radioaktiv markiertes Cortisol enthält. Die Trennung des freien Cortisols vom gebundenen Hormon wird durch eine Dextran-Aktivkohle-Suspension erreicht. Der nach Zentrifugation erhaltene Überstand wird im Szintillationszähler gezählt. Zur Berechnung müssen entsprechende Leerwerte und Standardlösungen mitgeführt werden (VALENTIN und Mitarb. 1977).

Die Messung der cAMP-Konzentration im Plasma wurde mit Hilfe der kompetitiven Proteinbindung ausgeführt (v. IMHOFF 1977). Hierbei wird mit Theophyllin (Phosphodiesterasehemmer) versetztes Plasma nach Enteiweißung und Lyophilisation in Pufferlösung aufgenommen. Sodann versetzt man die Probe mit tritiummarkiertem cAMP und cAMP-bindendem Protein. Um die Bindungsstellen am Protein konkurrieren nun markiertes cAMP und unmarkiertes cAMP aus der Probe. Die Radioaktivität des sich bildenden Komplexes ist daher umgekehrt proportional dem Probengehalt an cAMP. Der hochmolekulare cAMP-Protein-Komplex wird herausgefiltriert und die Radioaktivität der gelösten Filter im Szintillationszähler gemessen.

Zur Bestimmung des Plasma-Noradrenalin-Gehaltes wurde die sogenannte "PNMT" Methode verwendet (HENRY und Mitarb. 1975). Dieses Verfahren haben wir modifiziert und analytisch überprüft. Es soll im folgenden ausführlich dargestellt werden.

3.7.2 Die quantitative Bestimmung von
Noradrenalin im Plasma
(GOSSLER 1977a)

3.7.2.1 Prinzip

Das Verfahren stellt eine Modifikation der von HENRY und Mitarb. (1975) beschriebenen Bestimmungsmethode dar. Hierbei wird Noradrenalin im Plasma unter katalytischer Mitwirkung des Enzyms Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) mit einer tritiummarkierten Methylgruppe aus S-Adenosyl-Methionin-(Methyl-3-H) in tritiummarkiertes Adrenalin umgewandelt. Als interner Standard wird jeder Probe nach der Inkubation eine definierte Menge $^{14}\text{-C}$ -Adrenalin zugesetzt. Die Abtrennung des markierten Adrenalins aus dem Reaktionsgemisch erfolgt durch Adsorption an Aluminiumoxid. Nach mehreren Extraktions- und Reinigungsschritten werden die Proben im Szintillationszähler ausgezählt. Die quantitative Auswertung wird wie bei einer Doppelisotopenanalyse vorgenommen.

3.7.2.2. Geräte, Chemikalien, Lösungen

3.7.2.2.1 Geräte

Kühlzentrifuge Minifuge [®] 2 (Heraeus-Christ)
Vortex-Mixer (Wilten & Co.)
Schüttelmaschine LSS/1 (Gerhardt)
Flüssigkeits-Szintillationszähler LS-230
(Beckman)
Zentrifugen-Spitzröhrchen Polystyrol glas-
klar, 10 ml (Sarstedt)
Polyäthylen-Zahlfläschchen 23 ml (Zinsser)
Digital pH Meter (Beckman)
Schüttelwasserbad (Köttermann)

3.7.2.2.2 Chemikalien

L-Glutathion, reduziert (SERVA)
S-Adenosyl-L-Methionin, Methyl-3-H (3-H-SAM);
Spez. Akt. 48 Ci/mM (NEN)
EDTA (Titriplex III, Dinatriumsalz) p.A.
(MERCK)
Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-hydro-
chlorid (SERVA)
Dithiothreitol (SIGMA)
PNMT-Enzymlösung, Herstellung nach HENRY und
Mitarb. (1975), Säulenchromatographie nach
MOLINOFF und Mitarb. (1971)
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ p.A. (MERCK)

DL- (7-¹⁴C Adrenalin-Tartrat); Spez. Akt.
59,4 mCi/mM (CIS)
Aluminiumoxid neutral (MERCK), aktiviert
nach ANTON und SAYRE (1962)
L-Adrenalin (SERVA)
Arterenol ^(R) (L-Noradrenalin), 1 mg/ml
(HOECHST)
Perchlorsäure 70% p.A. (MERCK)
S-Adenosyl-L-Methionin-Hydrochlorid (SAM HCl)
(SIGMA)
Essigsäure 100% p.A. (MERCK)
Phosphorwolframsäure (SIGMA)
Di-(2-Äthylhexyl)-Phosphorsäure (DEHP)
(SIGMA)
Toluol p.A. (MERCK)
KH₂PO₄ p.A. (MERCK)
K₂HPO₄ p.A. (MERCK)
Liquifluor (NEN)

Zum Ansetzen der Lösungen und während des
Analysenganges wird nur Aqua bidest verwendet.

3.7.2.2.3 Lösungen

3.7.2.2.3.1 Reaktionsgemisch

90 µl 3-H-SAM + 810 µl Tris-Puffer

Tris-Puffer:

5 g EDTA (Titriplex III, Dinatriumsalz) und
1,54 mg Dithiothreitol werden mit 1 M Tris · HCl

pH 8,6, auf 100 ml aufgefüllt.

3.7.2.2.3.2 0,5 M Natriumphosphat-
puffer pH 10,0

Für 200 ml Puffer werden in ein 250 ml
Becherglas eingewogen:

3.086 mg Dithiothreitol

10,0 g EDTA (Titriplex III, Dinatriumsalz)

14,196 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Man gibt ca. 150 ml Wasser hinzu und rührt
so lange, bis alle Substanzen gelöst sind.
Dann stellt man den pH-Wert mit konz. NaOH
(ca. 10 ml 5 N) auf 10,0 ein und füllt
schließlich zu 200 ml auf.

3.7.2.2.3.3 Interner Standard, 14-C-Adre-
nalinalösung

100 μl DL-Adrenalin 14-C-7-Tartrat (spez.
Akt. 59,4 mCi/mM, 250 μCi in 500 μl Wasser)
werden mit 5150 μl 0,1 N Essigsäure und
9 mg Adrenalin so verdünnt, daß die spez.
Akt. 1 mCi/mM beträgt. Von dieser Lösung
gibt man 100 μl zu 4 ml Wasser und verdünnt
schließlich noch einmal 1:4.

3.7.2.2.3.4 0.1 N HClO₄

6 ml 70% HClO₄ werden mit Wasser auf 1 l aufgefüllt.

3.7.2.2.3.5 25 µg Adrenalin und 100 µg
SAM-Cl in 50 µl 0.2 M Essig-
säure

Man vermischt 200 µl SAM CL-Lösung
(3.7.2.2.3.5.1) mit 500 µl Adrenalin-Lösung
(3.7.2.2.3.5.2) und gibt 250 µl 0.4 N
Essigsäure und 50 µl Wasser hinzu.

3.7.2.2.3.5.1 SAM Cl-Lösung

10 mg SAM Cl werden in 1 ml Wasser aufgelöst.
Die Lösung wird im Kühlschrank gelagert.

3.7.2.2.3.5.2 Adrenalin-Lösung

10 mg Adrenalin werden in 10 ml 0.2 N
Essigsäure aufgelöst. Die Lösung wird alle
4 Wochen frisch hergestellt und im Kühl-
schrank gelagert.

3.7.2.2.3.6 Gesättigte Phosphor-Wolfram-
Säure

2,5 g Phosphor-Wolfram-Säure werden mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt.

3.7.2.2.3.7 DEHP / Toluol

10 ml Di-(2-Äthylhexyl)-Phosphorsäure werden mit Toluol auf 1 l aufgefüllt.

3.7.2.2.3.8 1 M Kaliumphosphatpuffer,
pH 7.15

Zu 100 ml einer Lösung von 13.609 g KH_2PO_4 /100 ml H_2O werden 180 ml einer Lösung von 17,4 g K_2HPO_4 /100 ml H_2O gegeben.

3.7.2.3 Probennahme und Probenlagerung

10 ml Blut werden durch Venenpunktion entnommen und in ein Zentrifugenröhrchen aus Polyäthylen überführt, das bereits 200 μl Heparin und 15,4 mg (= 5mM Endkonzentration) reduziertes Glutathion enthält. Nach vorsichtigem, aber gründlichem Umschütteln kühlt man die Probe sofort ca. 10 Minuten lang im Eisbad. Das Plasma wird mit Hilfe einer Kühl-

zentrifuge bei einer Temperatur von 4°C abgetrennt, tiefgefroren und bei mindestens -20°C gelagert. Die beschriebenen Arbeitsschritte sollten alle möglichst schnell vorgenommen werden.

3.7.2.4 Arbeitsvorschrift

Das Vorgehen bei der Bestimmung von Noradrenalin im Plasma ist schematisch in Abbildung 5 aufgezeichnet.

In transparente Spitzenzentrifugenröhrchen von ca. 10 ml Nutzvolumen werden im Eisbad 100 µl Plasma einpipettiert. Dazu gibt man 50 µl des frisch hergestellten Reaktionsgemisches (2.3.1). Gestartet wird die Zeitreaktion durch Addition der PNMT-Enzymmischung. Die benötigte Menge richtet sich nach der jeweiligen Aktivität der Enzympräparation und ist in Vorversuchen zu bestimmen. In den meisten Fällen werden zwischen 20 und 50 µl benötigt. Bei den Blank-Werten ist die Enzymreaktion sofort abzustoppen. Dazu versetzt man die jeweiligen Röhrchen vor der Inkubation mit 2 ml 0,5 M Natrium-Phosphat-Puffer (pH 10,0). Proben sowie Blanks werden im Schüttelwasserbad für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Der Reaktionsstopp der Proben erfolgt dann ebenfalls durch die Zugabe von 2 ml 0,5 M Natrium-Phosphat-Puffer (pH 10,0).

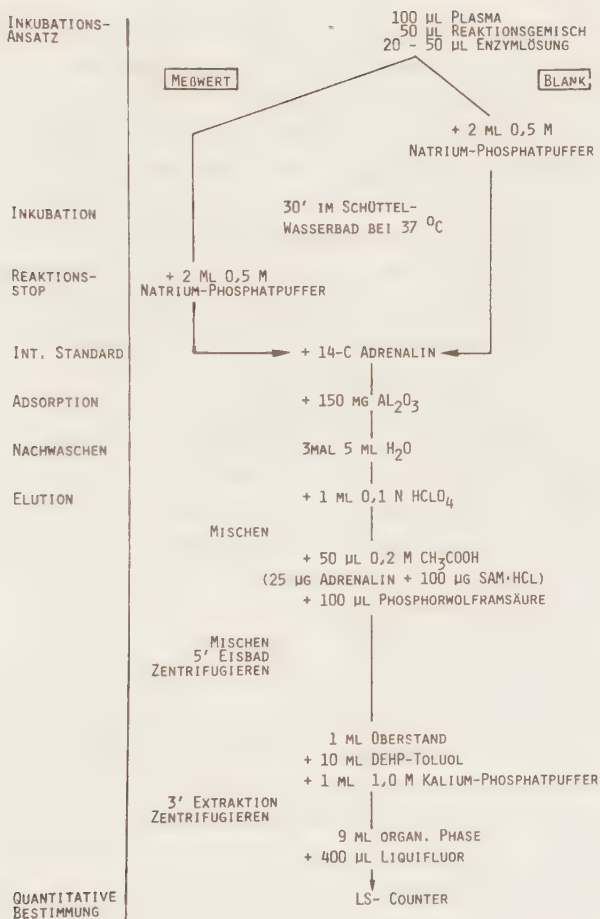


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Analysenganges zur Bestimmung von Noradrenalin im Plasma

Anschließend pipettiert man zu jedem Ansatz 50 µl der wässrigen 14-C-Adrenalinlösung, ca. 600-1000 cpm (2.3.3), als internen Standard für die individuelle Ermittlung der Wiederauffindungsrate.

Zur Abtrennung des Adrenalins aus dem Reaktionsgemisch wird es an 150 mg vorbehandeltem Aluminiumoxid adsorbiert. Man schüttelt diese Probe 3 mal je 3-5 sec. am Vortex-Mischer. Nachdem zentrifugiert wurde, saugt man die überstehende Flüssigkeit möglichst vollständig ab und verwirft sie. Das Aluminiumoxid wird 3 mal durch kurzzeitiges "Vortex-Mixen" mit je 3-5 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem letzten Waschgang wird kurz zentrifugiert und der Überstand wiederum entfernt.

Die Elution des 3-H-Adrenalins vom Aluminiumoxid wird mit 1 ml kalter 0,1 N-Perchlorsäure unter erneutem Mischen durchgeführt. Anschließend werden 50 µl einer frisch angesetzten 0,2 M Essigsäurelösung zupipettiert, die 25 µg Adrenalin und 100 µg SAM-Cl enthält. Nach Zugabe von 100 µl einer gesättigten Phosphor-Wolfram-Säurelösung stellt man die Zentrifugengläser 5 Minuten lang in ein Eisbad und zentrifugiert dann 5 Minuten bei niedriger Geschwindigkeit. 1 ml des Überstandes wird in 25 ml-Zentrifugengläser überführt, die bereits

10 ml DEHP-Toluol und 1 ml 1.0 M Kaliumphosphatpuffer pH 7,15 enthalten. Man extrahiert 15 Minuten durch kräftiges Schütteln und zentrifugiert dann 10 Minuten bei niedriger Geschwindigkeit, um die Phasen voneinander zu trennen. 9 ml der klaren organischen Phase werden in Szintillationsgläsern mit 400 µl Liquifluor überführt. Die Radioaktivitätsmessung erfolgt im Flüssigkeits-Szintillationszähler.

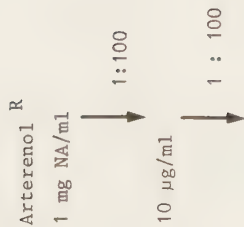
Zur quantitativen Auswertung wird entsprechend dem Verfahren bei der Doppelisotopenverdünnungsanalyse zum einen das markierte 3-H-Adrenalin im Tritiumkanal gemessen. Zum anderen bestimmt man die Wiederauffindungsrate des zugesetzten 14-C-Adrenalins im 14-C-Kanal. Die Energiefenster im 14-C-Kanal sind so einzustellen, daß kein Tritium mitgezählt wird. Die im Tritiumkanal gemessenen cpm-Werte werden nach der prozentualen Wiederauffindungsrate korrigiert und dann der ebenfalls korrigierte Blank-Wert subtrahiert. Aus der so ermittelten cpm-Zahl kann mit Hilfe einer Eichkurve die Noradrenalin-Konzentration der Plasmaprobe bestimmt werden.

3.7.2.5 Erstellung von Eichkurven

Zur Erstellung von Eichkurven werden zu Normalplasma 0; 200; 500; 1000; 1500; 2000; 3000 pg NA/ml Plasma addiert. Als Noradrenalin Stammlösung verwendeten wir eine Arterenol[®]-Lösung, die 1 mg NA/ml Wasser enthält. Aus dieser Lösung werden zunächst mit 0,01 N Salzsäure Verdünnungen mit 2000; 10.000; 20.000 und 30.000 pg NA/ml erstellt (Tabelle 1).

Nun mischt man gemäß dem Schema in Tabelle 2 definierte Mengen dieser Verdünnungen zu 900 µl Plasma. Der Volumenausgleich wird mit 0,01 N Salzsäure vorgenommen, so daß insgesamt jeweils 1000 µl Eichplasma entstehen.

Die Aufarbeitung dieser Proben erfolgt wie beschrieben. Für die Erstellung der Eichkurve werden die bereits mit dem internen Standard korrigierten cpm-Werte eingesetzt. Der Blank-Wert wird ebenfalls nach seiner Wiederauffindungsrate korrigiert und von den Eichkurven-Meßwerten subtrahiert. Beispielfhaft ist in Abbildung 6 eine solche Eichkurve dargestellt. Durch Parallelverschiebung der Eichgeraden durch den Nullpunkt wird die für die Auswertung benötigte Kurve erhalten.



Verdünnungs- verhältnis	Konzentra- tion pg NA/ml	Lösung Nr.	Verdünnungs- verhältnis	Konzentra- tion pg NA/ml	Lösung Nr.
1:10	10.000	I			
2:10	20.000	II	1:10	2.000	III
3:10	30.000	IV			

Tabelle 1: Schema für die Verdünnung der Arterenol^R-Stammlösung mit 0.01 N HCl zur Herstellung der Noradrenalin-Standardlösung I bis IV

Addierte Konzentration an NA pg/ml	Stammlösung Nr.	Menge Stammlösung µl	Menge Plasma µl	Menge 0.01 HCl µl
0	-	-	900	100
200	III	100	900	-
500	I	50	900	50
1000	I	100	900	-
1500	IV	50	900	50
2000	II	100	900	-
3000	IV	100	900	-

Tabelle 2: Pipettierschema für die Herstellung der als Eichstandards verwendeten Plasmaproben mit verschiedenen Noradrenalin-Konzentrationen



Abbildung 6: Beispiel einer Eichkurve für die Bestimmung von Noradrenalin im Plasma

3.7.2.6 Analytische Zuverlässigkeits- kriterien der Methode

Zur Ermittlung der Präzision in der Serie analysierten wir ein Humanplasma mit einem mittleren Gehalt von 364.5 pg NA/ml Plasma 10 mal. Aus den Ergebnissen errechnete sich ein Variationskoeffizient von 5,6%.

Da die Eichkurven durch Addition definierter Mengen an Noradrenalin zu einer Plasma-
probe erstellt werden, ist die Ermittlung der Richtigkeit der Methode durch Wiederauf-
findungsversuche wenig sinnvoll.

Als Nachweisgrenze kann ein Wert von ca.
50 pg NA/ml Plasma angegeben werden. Bei
dieser Konzentration unterscheidet sich die
cpm-Zahl der Probe noch deutlich von den
Blank-Werten.

3.8 Statistik

Die Meßergebnisse aller Probanden übertrugen
wir, nach Entnahmezeitpunkten gruppiert, auf
Normlochkarten. An Hand dieser Karten wurden
mit der Rechenanlage CYBER 170 des Rechen-
zentrums der Universität Erlangen-Nürnberg
die statistischen Analysen durchgeführt.

Es erfolgten Tests nach FRIEDMAN und WILCOXON-WILCOX für die einzelnen Parameter sowie korrelationsanalytische Berechnungen für das Verhalten der Kenngrößen zueinander.

4. ERGEBNISDARSTELLUNG

Verläufe der Körpertemperaturen

Nach den Pyrifer ^(R)-Gaben erfolgte jeweils ein signifikanter Anstieg der Körpertemperaturen. Am ausgeprägtesten waren die Reaktionen der Probanden nach der ersten Injektion, während bei den weiteren Pyrifer ^(R)-Gaben anscheinend eine zunehmende Gewöhnung eintrat, obwohl die Dosen des Pyretikums reaktionsentsprechend erhöht worden waren.

Abbildung 7 zeigt die Fieberkurven der Probanden; die Temperaturen wurden jeweils bei Probenentnahme gemessen. Die Tabellen 3 - 12 enthalten die Meßzeitpunkte, die Werte für die Körpertemperaturen und die verschiedenen biochemischen Parameter.

Im FRIEDMAN-Test ergeben sich für die Körpertemperaturen Differenzen zwischen den einzelnen Phasen. Bei der statistischen Auswertung mit Hilfe des erweiterten WILCOXON-Tests für verbundene Stichproben sind diese Unterschiede für die Fieberphasen gegenüber den fieberfreien Intervallen signifikant ($\text{Chi-Quadrat} = 79.23^{***}$; $p < 0.001$).

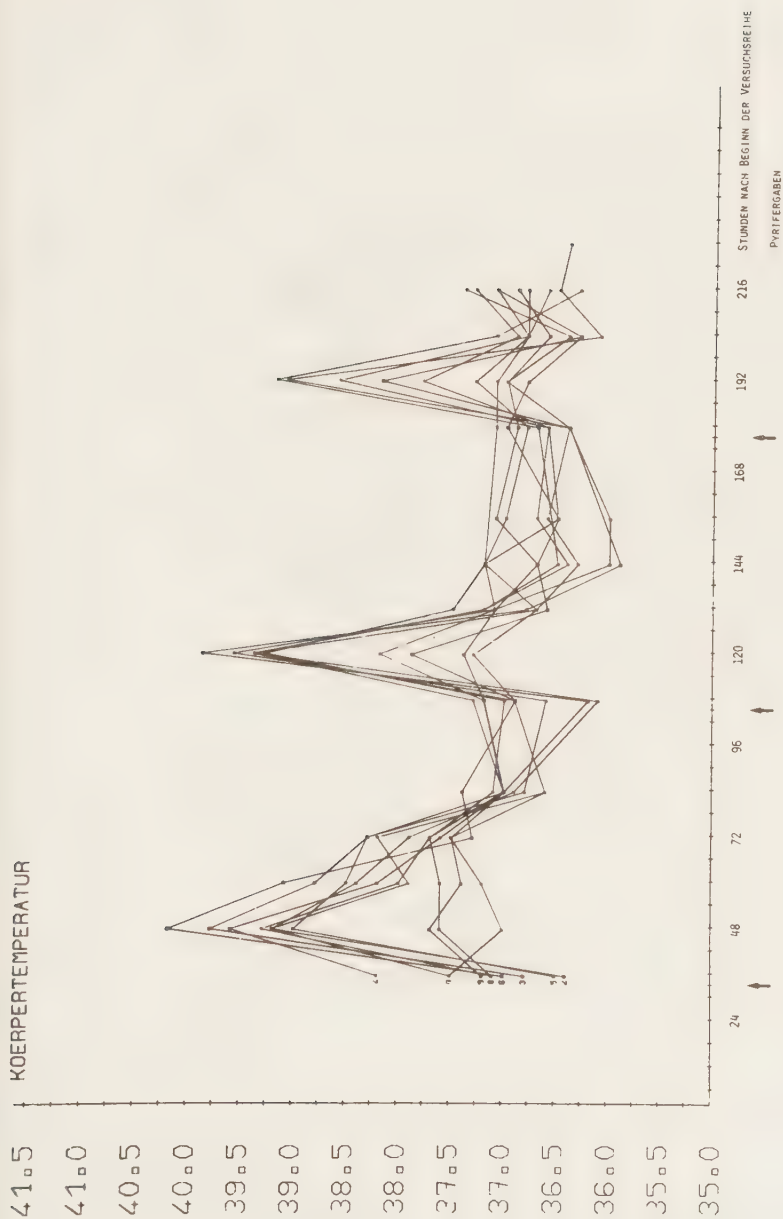
Die Verläufe der Cortisolspiegel im Plasma zeigt Abbildung 8, Einzelwerte dazu siehe Tabellen 3 bis 12.

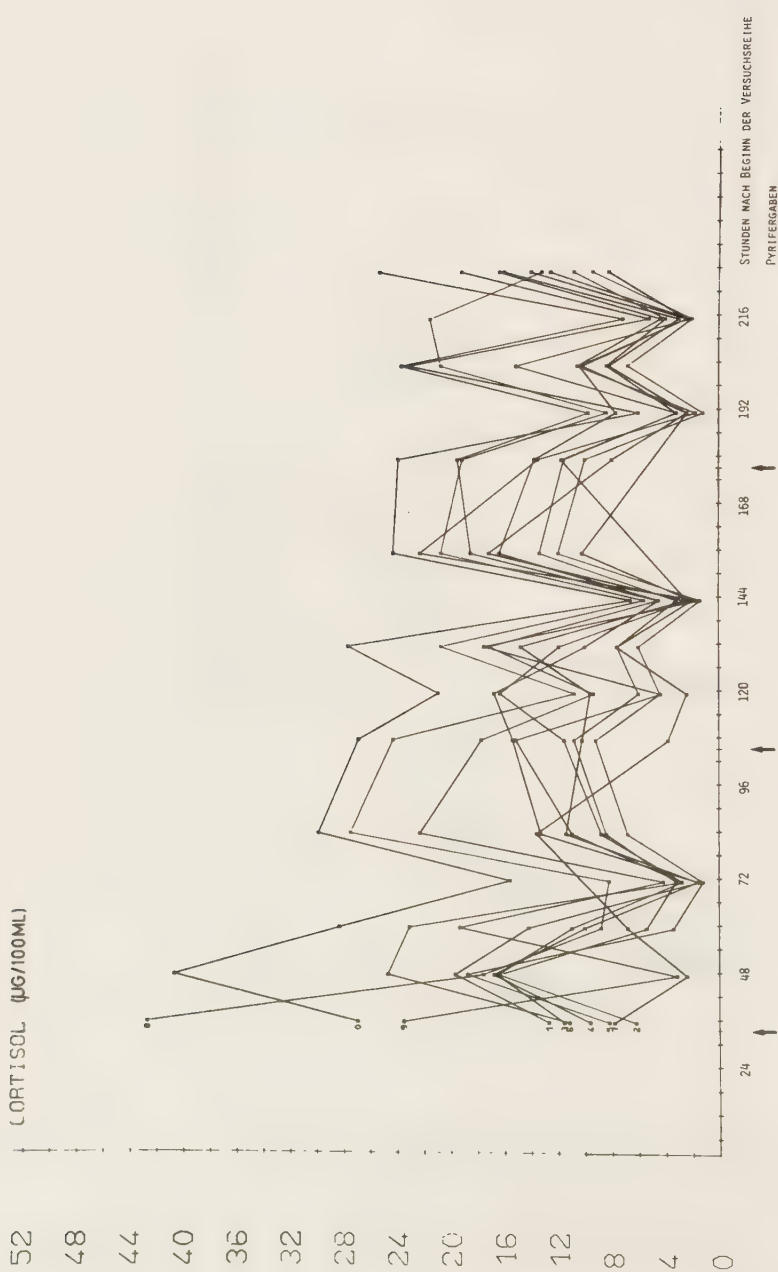
Abbildung 7:

Individuelle Verläufe der rektal gemessenen Körpertemperaturen der 10 Probanden; Messungen jeweils bei Probennahme. (S. 53)

Abbildung 8:

Individuelle Verläufe der Plasma-Cortisolspiegel der 10 Probanden. (S. 54)





Im FRIEDMAN-Test waren Differenzen zwischen einzelnen Phasen zu sichern ($\text{Chi-Quadrat} = 69,94^{***}$ $p < 0,001$), mit Hilfe des erweiterten WILCOXON-Tests sind diese Unterschiede auch für einzelne Phasen zu lokalisieren.

Die Mediane von Körpertemperatur und Cortisol sind in Abbildung 9 dargestellt; zusätzlich wurde für Cortisol die aus der Literatur bekannte Tagesrhythmik eingezeichnet (WEITZMAN u. Mitarb. 1971, VERMEULEN 1975).

Dabei ergibt sich zeitgleich mit dem ersten Fieberschub eine Umkehrung der normalen Spiegelverläufe (Minimum von $4 \mu\text{g}\%$ gegen 24° Uhr, Maximum von $20 \mu\text{g}\%$ gegen 8° Uhr morgens). Die weiteren Verläufe des Cortisolspiegels entsprechen den bekannten tageszeitlichen Schwankungen.

Die individuellen Verläufe der Plasma-Noradrenalin Spiegel sind in Abbildung 10 wiedergegeben. Gegenüber den fieberfreien Tagen

Abbildung 9:

Verläufe der Mediane von Körpertemperatur (unten) und Plasma-Cortisol (Mitte) der Probanden; darüber zum Vergleich die aus der Literatur bekannte Tagesrhythmik des Plasma-Cortisols bei Normalpersonen.

Abbildung 10:

Individuelle Verläufe der Noradrenalin-Spiegel im Plasma der 10 Probanden.

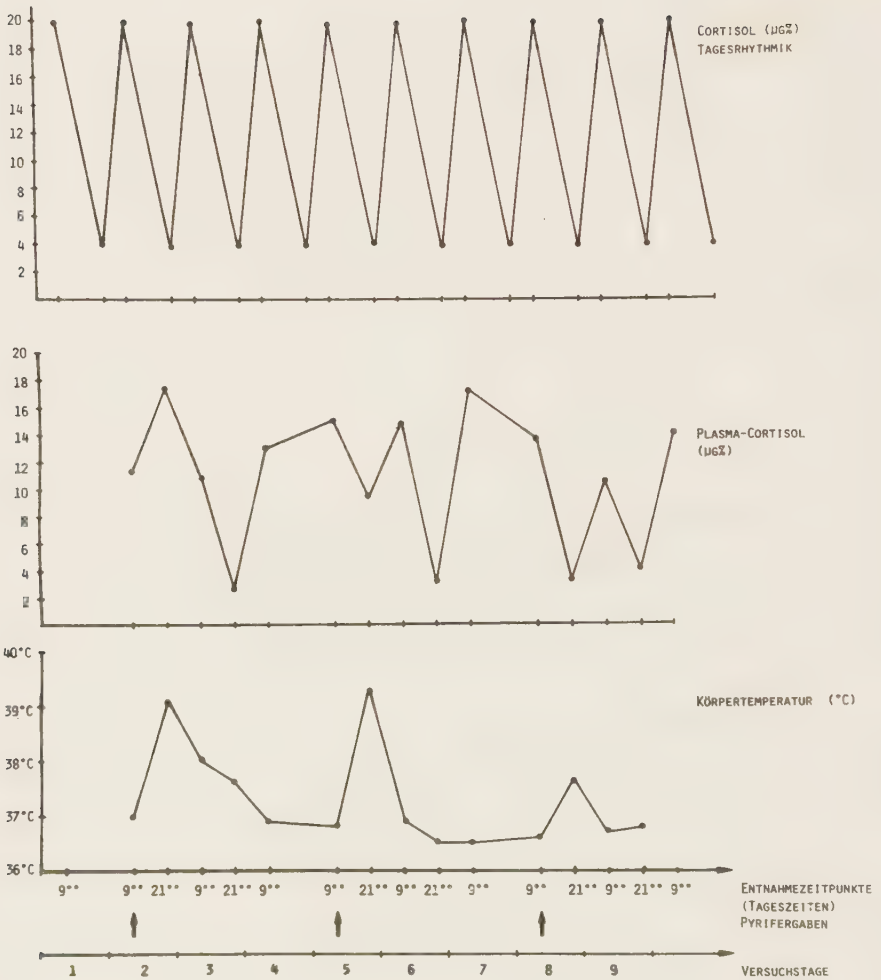


Abbildung 9:

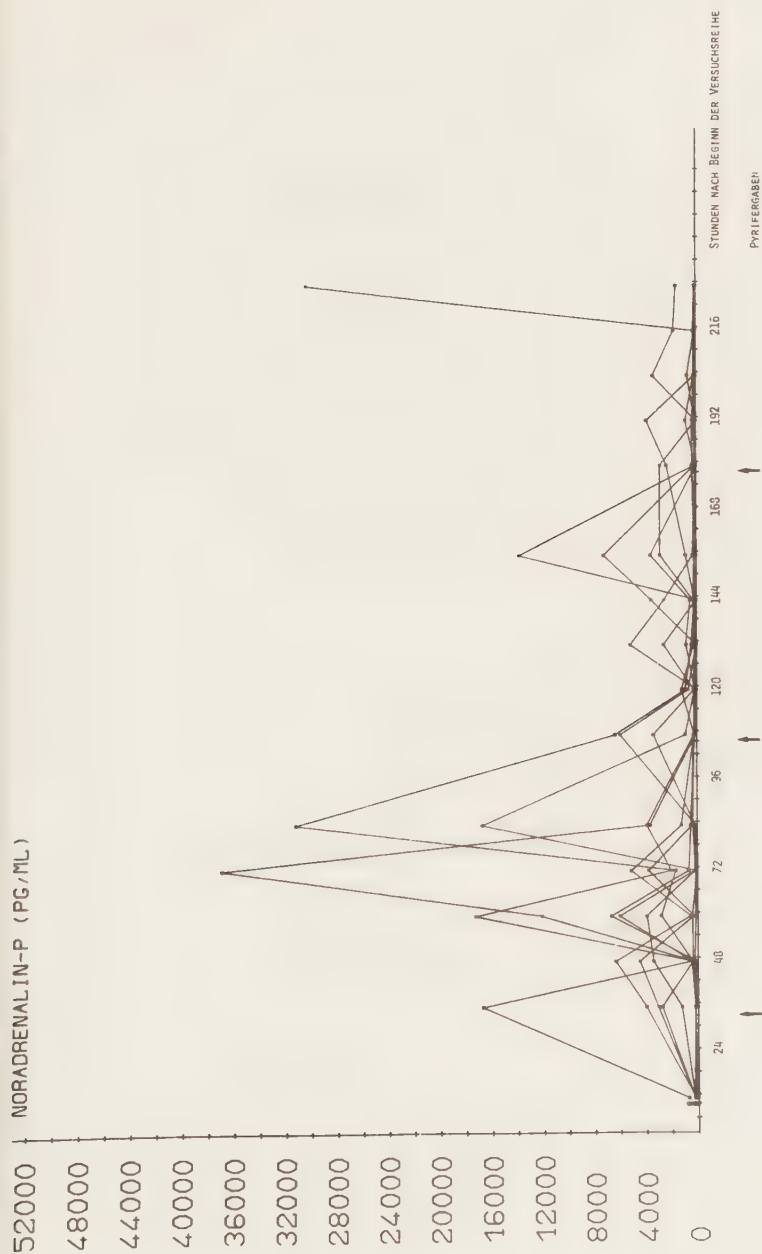


Abbildung 10:

wesentlich erhöhte Spiegel finden sich nur bei einigen Probanden. Im Verlauf sind Differenzen festzustellen (χ^2 -Quadrat = 39***, $p < 0,001$).

Diese Unterschiede sind zwischen der Abklingphase der ersten Fieberperiode und dem Ende des Versuches zu sichern. Abbildung 11 zeigt die Medianwerte von Körpertemperatur und Noradrenalinspiegel. Hier läßt sich, mit einer Verschiebung von 12 Stunden gegenüber dem ersten Fieber-Maximum, ein Maximum der Noradrenalin-Median-Kurve erkennen.

Die individuellen Aktivitäts-Verläufe der DBH sind in Abbildung 12, die entsprechenden Verläufe für die cAMP-Konzentration in Abbildung 13 dargestellt (Werte-Tabellen 3 bis 12). Aus Abbildung 14 sind die Verläufe der medianen DBH-Aktivitäten und der cAMP-Konzentrationen in Relation zur Körpertemperatur ersichtlich.

Im FRIEDMAN-Test sind für beide Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen nachzuweisen.

Die Aktivität der COMT wurde nur für einige Probanden und nur in einigen Phasen bestimmt. Für eine statistische Auswertung war das Datenmaterial unzureichend. Jedoch sind bei grober Betrachtung der Verläufe keinerlei Beziehungen zu den Fieberphasen erkennbar.

Abbildung 11:

Mediendarstellungen der Plasma-Noradrenalin-Konzentrationen und der Körpertemperaturen bei den 10 Probanden.

Abbildung 12:

Individuelle Verläufe der Aktivität der Dopamin-beta-Hydroxylase im Plasma der 10 Probanden.

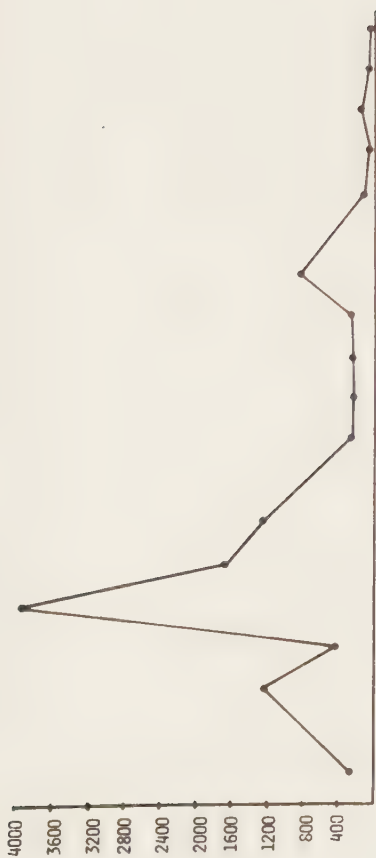
Abbildung 13:

Individuelle Verläufe der cAMP-Spiegel bei 8 Probanden.

Abbildung 14:

Verläufe der Mediane für die Parameter cAMP, DBH und Körpertemperatur bei den Probanden

NORADRENALIN
(PG/ML PLASMA)



KÖRPERTEMPERATUR (°C)

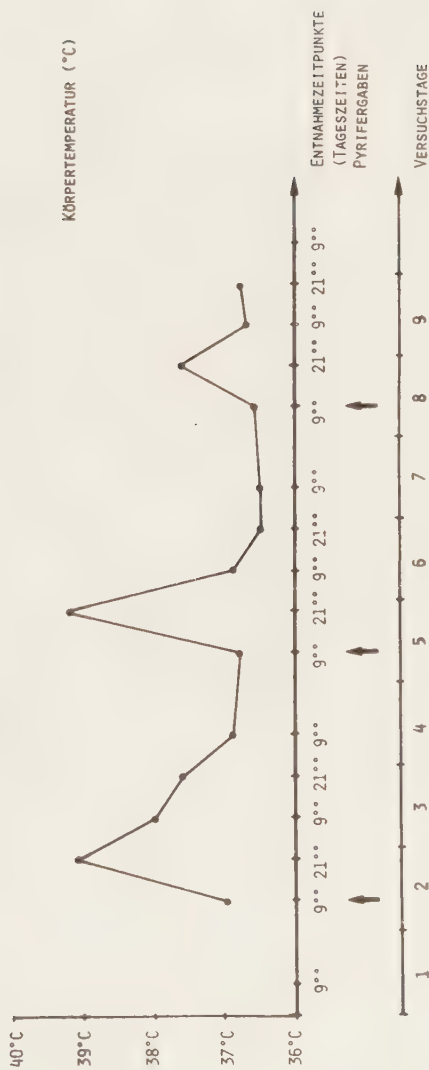


Abbildung 11:

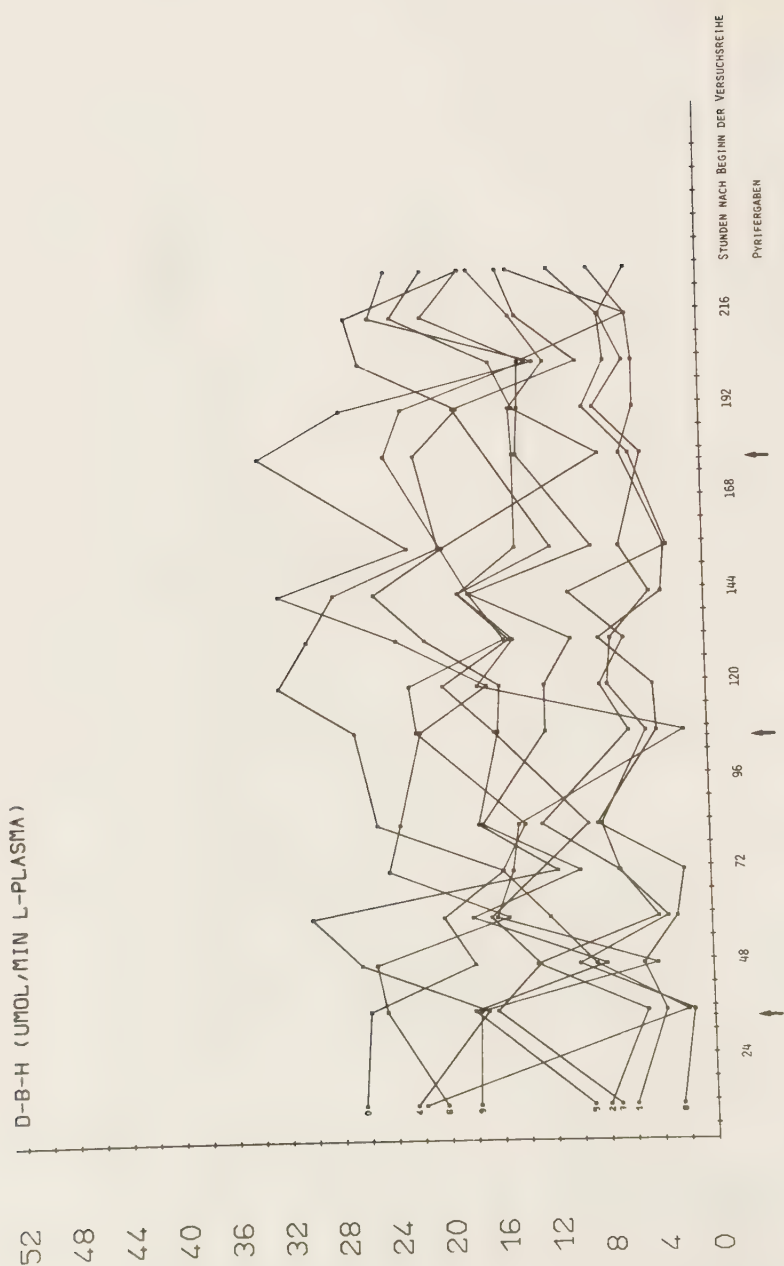


Abbildung 12:

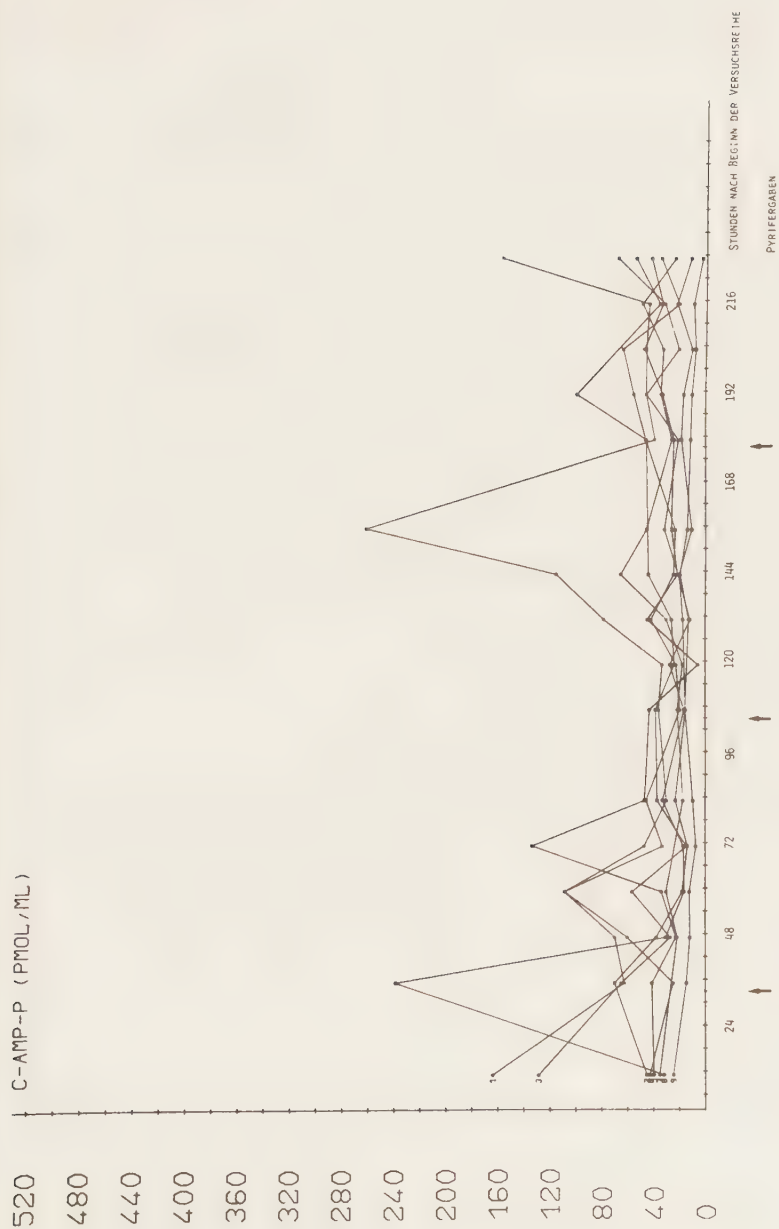


Abbildung 13:

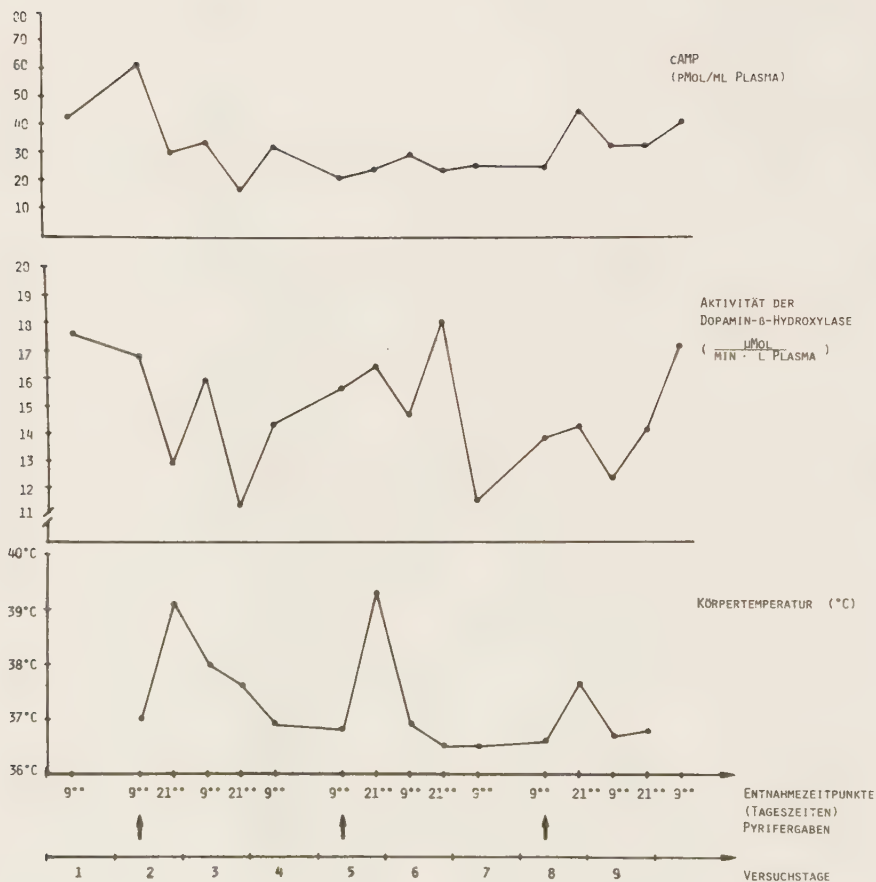


Abbildung 14:

Auf die Darstellung des Medianverlaufes für COMT wurde verzichtet, da keine mit der Körpertemperatur in Zusammenhang stehenden Änderungen auftraten.

Auch bei der korrelationsanalytischen Untersuchung der Beziehungen der biochemischen Parameter zur Körpertemperatur ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Erwartungsgemäß bestehen auch zwischen den einzelnen biochemischen Größen untereinander keine Korrelationen.

Außer den vorstehenden Darstellungen und statistischen Tests berechneten wir die Mediane der Körpertemperaturen getrennt nach Männern und Frauen (Abbildung 15). Alle biochemischen Parameter wurden ebenso geschlechtsbezogen auf statistisch zu sichernde Zusammenhänge zwischen Temperaturverläufen und Spiegeländerungen der Meßgrößen untersucht. Hierbei ergaben sich jedoch keine neuen Ergebnisse, so daß wir auf eine getrennte Darstellung der verschiedenen Mediane und Korrelationen verzichteten.

Abbildung 15:

Mediendarstellungen der Körpertemperaturen,
getrennt nach weiblichen (♀) und
männlichen (♂) Probanden

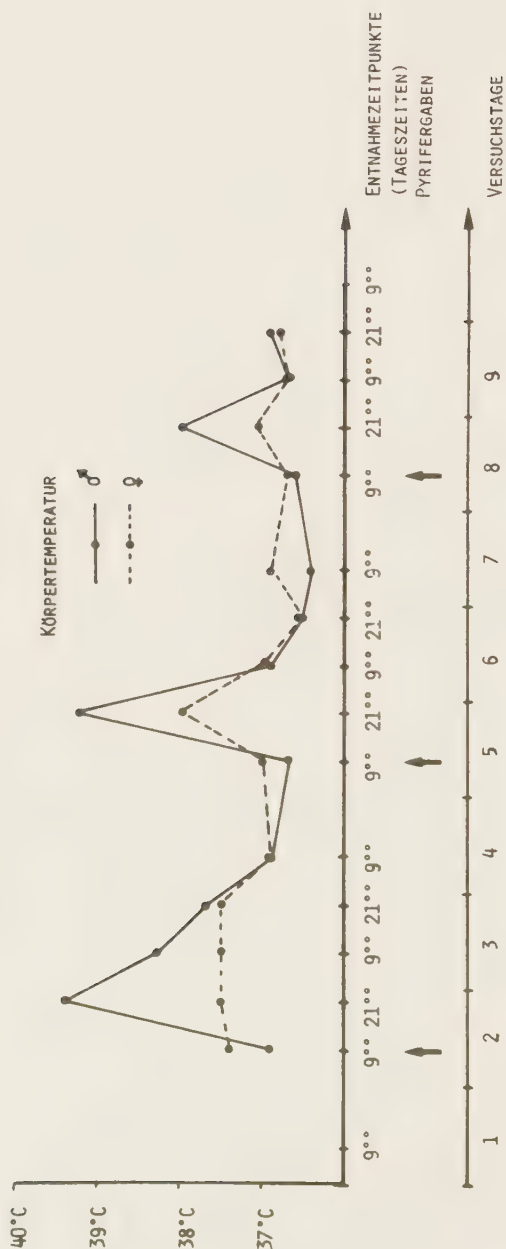


Abbildung 15:

5. DISKUSSION

Die individuellen Verläufe der Körpertemperatur (KT) und die entsprechenden Mediane nach i.v. Gabe von Pyrifer [Ⓢ] zeigen ein phasenhaftes Verhalten. Die Temperaturerhöhungen sind dem bekannten normalen tageszeitlichen Rhythmus mit Minima am Morgen und Maxima in den Abendstunden (GIEDKE und FATRANSKA 1974) überlagert.

In der vorliegenden Studie ließ sich für keinen der untersuchten biochemischen Parameter eine Beziehung zur unabhängigen Variablen des Versuches, der Körpertemperatur, nachweisen. Dies könnte zum einen bedingt sein durch zu geringe Veränderungen der Körpertemperaturen während des Versuches. Bei den erreichten Temperaturmaxima zwischen 39 und 40,2°C ist diese Annahme jedoch wenig wahrscheinlich. Zum anderen ist es aber auch denkbar, daß die "künstliche" Fiebererzeugung durch Verabreichung von Pyrogenen kein geeignetes Modell für den durch fieberhafte Infektionskrankheiten hervorgerufenen Streß abgibt.

Die beim Cortisolspiegel festgestellte Schwankungsbreite von etwa 1 µg% bis 42 µg% liegt in etwa noch im Rahmen der normalen tageszeitlichen Schwankungen zwischen 4 µg%

und 25 $\mu\text{g}\%$ (VERMEULEN 1975). Lediglich beim ersten Fieberschub kommt es zu abendlichen Maxima der Cortisolspiegel, die also eine Umkehrung des normalen Sekretionsrhythmus darstellen. Dies könnte als Reaktion auf die Störung der Temperaturregulation interpretiert werden.

Bei den weiteren Fieberphasen sind keine nennenswerten Abweichungen von der Tagesrhythmik feststellbar, so daß sich hier das hormonelle Regelsystem bereits adaptiert haben dürfte.

Auch im Verlauf des ersten Fieberschubes auftretende Maxima der Noradrenalinspiegel könnten eine Reaktion auf das durch Pyrif[®] verursachte Fieber darstellen. Inwieweit hierbei psychogene Faktoren - Furcht vor der ersten Injektion u.ä. - an der Erhöhung des Hormonspiegels beteiligt sind, ist jedoch aufgrund der Untersuchung nicht zu klären. In einem Modellversuch an unserem Institut mit psychomentaler Belastung durch einen Rechentest wurden keine Erhöhungen des NA-Spiegels festgestellt. Demgegenüber stieg das Plasma-Cortisol teilweise geringfügig an (PFEIFFER 1977). Das cAMP zeigte in der angesprochenen Untersuchung ebenfalls Erhöhungen sowohl unter psychischer, wie auch unter physischer Belastung.

Vorliegende Studie läßt hingegen keine signifikanten Veränderungen des cAMP-Spiegels erkennen. Die festgestellten, zum Teil beträchtlichen intraindividuellen Schwankungen der cAMP-Konzentrationen sind am ehesten durch methodische Fehler zu erklären. Sie zeigen keinerlei Abhängigkeit vom Verlauf der Körpertemperatur. Die Ergebnisse lassen nicht auf die bekannte Funktion des cAMP als "second messenger" im Sinne der Theorie von SUTHERLAND (1962) bei hormonell gesteuerten Adaptationsvorgängen schließen. Interessanterweise bestehen auch keine Beziehungen zwischen dem cAMP-Spiegel und der NA-Konzentration, wie sie GOSSLER und Mitarb. (1977b) bei physischer Belastung feststellten.

Die bisherigen Erfahrungen mit dem Verhalten der DBH-Aktivität unter psychischen und physischen Belastungen sind widersprüchlich (FREEDMAN und Mitarb. 1973, PLANZ und Mitarb. 1974, De QUATTRO und Mitarb. 1975).

In Untersuchungen an unserem Institut waren geringfügige Aktivitätssteigerungen der DBH nur bei starker psychischer und physischer Belastung erkennbar, statistisch allerdings nicht zu sichern (PFEIFFER 1977). Die Aktivitätsverläufe des Enzyms zeigen in vorliegender Studie keinerlei Abhängigkeit

von den Fieberphasen. Dagegen ist eine gewisse erhöhte intraindividuelle Schwankungsbreite im Vergleich zu unter "Ruhebedingungen" ermittelten Aktivitätswerten festzustellen. Insgesamt sind in unserer Untersuchung die erheblichen interindividuellen Unterschiede in der Enzymaktivität bemerkenswert.

Zusammenhänge der Aktivität der COMT im Blut mit Stress-Reaktionen im allgemeinen und mit erhöhten Körpertemperaturen im besonderen wurden experimentell bisher nicht gesichert (FLOHE 1974, GOSSLER und SCHALLER 1975, JÄGER 1977).

In der vorliegenden Arbeit war keine Abhängigkeit dieses Parameters von den Fieberphasen erkennbar. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen des von uns kürzlich durchgeführten Modellversuches zum Verhalten biochemischer Parameter unter psychischer und physischer Belastung. Die Aktivität der COMT zeigte auch hier keine Beziehung zu den verschiedenen Belastungsformen. Somit erscheint dieses Enzym überhaupt nicht zur Feststellung erhöhter Beanspruchung geeignet.

Folgende Schlüsse lassen sich aus vorliegender Arbeit ziehen:

Unter experimentellen Fieberbedingungen mit Körpertemperaturen bis zu 40°C sind bei gesunden Versuchspersonen Veränderungen von Hormonkonzentrationen im Plasma (Cortisol und Noradrenalin), des als "second messenger" bekannten cAMP's und der Enzymaktivitäten von DBH und COMT nicht zu sichern. Diese Größen scheinen sich daher nicht zur Beurteilung von Auswirkungen erhöhter Temperaturen auf die Homöostase des Körpers zu eignen. Zudem rufen Erhöhungen der Körpertemperatur allein anscheinend keinen Stress im Sinn der Theorie von SELYE (1936 und 1976) hervor. Vielmehr ist dazu wahrscheinlich das Vorliegen infektiöser oder anderer pathologischer Vorgänge erforderlich.

Somit wäre das Fieber eher als Folge einer Stress-Reaktion bei bestehenden Krankheiten denn als Ursache der Stress-Reaktion zu interpretieren.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im allgemeinen ist Fieber als ein Stressor zu verstehen. Auf die Theorie der Pathophysiologie des Fiebers sowie die Relevanz der daran möglicherweise beteiligten hormonellen Regelsysteme wird in Form einer kurzen Literaturübersicht eingegangen.

In der vorliegenden Studie wurden 4 weibliche und 6 männliche gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 30 Jahren einer dreimaligen experimentellen Fieberbelastung ausgesetzt. Dazu wurde das Pyretikum Pyrifer[®] (ASTA-Werke) intravenös in gewichtsbezogenen Dosen verabreicht.

Im Verlauf der achttägigen Versuchsreihe wiesen die Körpertemperaturen jeweils drei ausgeprägte Maxima auf. Zur Quantifizierung der Belastung wurden die Plasmaspiegel von Noradrenalin, Cortisol und cAMP, sowie die Enzymaktivitäten von DSH und COMT bei den Probanden bestimmt. Die hierzu erforderlichen Blutentnahmen erfolgten jeweils bei Pyrifer[®]-Gabe und 12, 24, 36 und 48 Stunden danach.

Das Verhalten der ausgewählten biochemischen Parameter zeigte während des Versuchsablaufes keine den Temperaturverläufen eindeutig zuzuordnenden Veränderungen. Aus diesen Unter-

suchungen ist zu schließen, daß Fieber allein wahrscheinlich keinen wesentlichen "Stressor" darstellt. Vielmehr scheinen bei fieberhaften Erkrankungen andere pathophysiologische Vorgänge als "Stressoren" im Vordergrund zu stehen.

7. LITERATUR

- | | |
|--|---|
| ATKINS, E.
BODEL, P.T. | : Pathogenesis of fever.
Physiol. Rev. <u>40</u> , 580-
646 (1960) |
| AXELROD, J.
SENOH, S.
WITKOP, B. | : O-Methylation of
Catecholamines in Vivo.
J. Biol. Chem. <u>233</u> , 697-
702 (1958) |
| BANISTER, E.W.
GRIFFITHS, J. | : Blood levels of
adrenergic amines during
exercise.
J. Appl. Physiol. <u>33</u> ,
674-676 (1972) |
| BENNETT, T.
KEMP, P.A.
WILSON, M.F. | : Serum dopamine-beta-
hydroxylase activity:
exercise-induced eleva-
tion in human subjects.
J. of physiol. <u>238</u> , 57-
58 (1974) |
| BORSCH-GALETKE | : Catecholaminausscheidung
bei Feinwerkerinnen mit
und ohne Akkordarbeit.
Zbl. Arbeitsmed. <u>27</u> , 53-
58 (1977) |
| BOST, H.-P.
LINDNER, R.
SCHALLER, K.H.
VALENTIN, H. | : Untersuchungen zur Mobili-
sation von Blei im mensch-
lichen Organismus bei er-
höhter Körpertemperatur.
Sitzung d. Arbeitsgruppe
Blei der Kommission für Um-
weltgefahren des Bundesge-
sundheitsamtes.
Berlin, 4.-5.12.1975 |
| BRISSE, B. | : Bedeutung der Catecholamine
in der inneren Medizin (I).
Die Med. Welt <u>21</u> , 1481
(1970) |

- CHRISTENSEN, N.J. : Increased Levels of Plasma Noradrenaline in Hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 359-363 (1972)
- CHRISTENSEN, N.J. : The relationship between BRANDSBORG, O. plasma catecholamine concentration and pulse rate during exercise and standing. Europ. J. clin. Invest. 3, 299-306 (1973)
- CONN, J.W. : Production of endogenous LOUIS, L.H. "salt-active" corticoids WARK, S. as reflected in the SPRUNGER, B. concentrations of sodium and chloride of thermal sweat. J. clin. Endocrin. 10, 12 (1950)
- DASCOMBE, M.J. : Cyclic adenosine 3',5'- MILTON, A.S. monophosphate in cerebrospinal fluid during thermoregulation and fever. J. Physiol. 263, 441-463 (1976)
- DeQUATTRO, V. : Increased plasma catechol- MIURA, Y. amine concentrations and LURVEY, A. vas deferens norepinephrine COSGROVE, M. biosynthesis in men with MENDEZ, R. elevated blood pressure. Circulation Research 36, 118-126 (1975)
- EDDY, D.O. : The Adipokinetic Effect of SPARKS, K.E. Hyperthermic Stress in Man. Europ. J. app. Physiol. 35, TURNER, C.L. 103-110 (1976)
- El-HALAWANI, M.E. : Effects of temperature stress WAIBEL, P.E. on catecholamines and corti- APPEL, J.R. costerone of male turkeys. GOOD, A.L. Amer. J. Physiol. 224, 384-388 (1973)

- FEW, J.D. : Effect of exercise on the secretion and metabolism of cortisol in man. J. Endocrin. 62, 341-353 (1974)
- FLOHE, L. : Catechol-O-Methyltransferase. Int. Pharmacopsychiat. 9, 52-60 (1974)
- FREEDMAN, L.S. : Changes in human serum
ROFFMAN, M. dopamine- β -hydroxylase
GOLDSTEIN, M. activity in various physiological and pathological states. Frontiers in Catecholamine Research, 1109-1114 (1973)
- FREWIN, D.B. : The effect of Heat, Cold,
DOWNEY, J.A. and Exercise on Plasma
LEVITT, M. Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Man. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 986-989 (1973)
- GIEDKE, H. : Tagesperiodik der Rektal-
FATRANSKA, M temperatur sowie der Aus-
DOERR, P. scheidung von Elektrolyten, Catecholaminmetaboliten und 17-Hydroxycortisosteroiden mit dem Harn beim Menschen mit und ohne Lichtzeitgeber. Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 43-66 (1974)
- GOSSLER, K. : Erfahrungen mit einer ein-
SCHALLER, K.H. fachen radiochemischen Methode zur Bestimmung der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) im Vollblut. Z. Klin. Chem. Biochem. 13, 249 (1975)

- GOSSLER, K. : Das Verhalten einiger
SCHIELE, R. biochemischer Parameter
SCHALLER, K.H. bei der physischen
WELTLE, D. Beanspruchung durch einen
MÜLLER, S. Langstreckenmarsch.
VALENTIN, H. Int. Arch. Occup. Environ.
Hlth. (im Druck) 1978
- GOSSLER, K. : Das Verhalten der Herz-
SCHIELE, R. schlagfrequenz und ver-
SCHALLER, K.H. schiedener biochemischer
WELTLE, D. Parameter unter defi-
SCHÄCKE, G. nierten physischen und
MÜLLER, S. psychischen Belastungen in
VALENTIN, H. einem Modellversuch.
(in Vorbereitung) 1978
- GRIFFITHS, J. : A radioisotope method for
LINKLATER, H. catechol-O-methyl-trans-
ferase in blood.
Clin. Chim. Acta 39,
383-389 (1972)
- HALMACYI, D.F. : Hypermetabolism in sepsis:
BROELL, J. Correlation with fever and
GUMP, F.E. tachycardia.
KINNEY, J.M. Surgery 75, 763-770 (1974)
- HAMMEL, H.T. : The set-point in tempera-
ture regulation.
Analogy or reality?
In:
Bligh and Moore Essays
on temperature regulation
pp. 121-137 (North-Holland,
Amsterdam 1972)
- HARRISON, M.H. : Effect of exercise and
EDWARDS, R.J. thermal stress on plasma
LEITCH, D.R. volume.
J. of Appl. Physiol. 39,
925-931 (1975)

- HARTLEY, L.H.
MASON, J.W.
HOGAN, R.P.
JONES, L.G.
KOTCHEN, T.A.
MOUGEY, E.H.
WHERRY, F.E.
PENNIGTON, L.L.
RICKETTS, P.T.
- HAYWARD, J.N.
- HENRY, D.P.
STARMAN, B.J.
JOHNSON, D.G.
WILLIAMS, R.H.
- HOLMES, H.
HAMADAH, K.
- HORITA, A.
QUOCK, R.M.
- HOROWITZ, J.M.
- : Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. J. Appl. Physiol. 33, 602-606 (1972)
- : The Thalamus and Thermoregulation. Temperature Regulation and Drug Action. Proc. Symp. Paris 1974, pp. 22-31
Karger-Verlag, Basel 1975
- : A sensitive radio-enzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma. Life Sci. 16, 375 (1975)
- : Diurnal variations of plasma and urinary adenosine 3',5'-cyclic monophosphate contents in normal human subjects. Biochem. Soc. Transactions 2, 456-459 (1974)
- : Dopaminergic mechanisms in drug-induced temperature effects. Temperature Regulation and Drug Action Proc. Symp., 75-84, Paris 1974
Karger-Verlag, Basel 1975
- : Neural models on temperature regulation for cold-stressed animals. Temperature Regulation and Drug Action. Proc. Symp. Paris 1974, pp. 1-10
Karger-Verlag, Basel 1975

- HOUDAS, Y. : Physical Models of
GUIEU, J.-D. Human Thermoregulation.
Temperature Regulation
and Drug Action. Proc.
Symp.
Paris 1974, pp. 11-21
Karger-Verlag, Basel 1975
- HUGHES, J. : Variation in noradre-
ROTH, R.H. naline output with
changes in stimulus
frequency and train
length: role of different
noradrenaline pools.
Br. J. Pharmac. 51, 373-
381 (1974)
- von IMHOFF, Chr. : Der cAMP-Spiegel im Plasma
bei einigen berufsbedingten
Lungenerkrankungen.
Dissertation Univ.
Erlangen-Nürnberg 1977
- JAFFE, P. : Relationship between
KÖNIG, P. plasma cortisol and peak
IJADUOLA, O. expiratory flow rate in
WALKER, S. exercise-induced asthma
GODFREY, S. and the effect of sodium
chromoglycate.
Clin. Sci. Mol. Med. 45,
533-541 (1973)
- JÄGER, J. : Die Aktivität der Catechol-
sauerstoffmethyltransferase
(COMT) im Blut bei einigen
berufsbedingten Lungen-
erkrankungen.
Dissertation Univ.
Erlangen-Nürnberg 1977
- JENKINSON, D.H. : Classification and properties
of peripheral adrenergic
receptors.
Br. med. Bull, 29, 142-147
(1973)

- KLENSCH, H. : Der basale Noradrenalin-
linienspiegel im peripheren
venösen Blut des Menschen.
Pflügers Archiv 290, 218-
224 (1966)
- KLENSCH, H. : Liquor-Adrenalin und
GÖTT, U. -Noradrenalin im Operations-
stress.
Klin. Wschr. 48, 853-855
(1970)
- KLIMMER, F. : Catecholaminausscheidung
AULMANN, H.M. im Urin bei emotional und
RUTENFRANZ, J. mental belasteten Tätig-
keiten im Flugverkehrs-
kontrolldienst.
Int. Arch. Arbeitsmed. 30,
65-80 (1972)
- KRÜCK, F. : Leber- und Wasserhaus-
halt unter besonderer
Berücksichtigung des Aldo-
sterons.
In:
L. Wannagat: Leber, Endo-
krinikum und Wasserhaushalt.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1969
- KVETNANSKY, R. : Transsynaptic and humoral
regulation of adrenal
catecholamine synthesis in
stress.
Frontiers in Catecholamine
Research 1973, pp. 223-229.
Pergamon Press. Great Britain.
- KVETNANSKY, K. : Effect of stress on catechol-
ALBRECHT, I. amine synthesizing and de-
grading enzymes in control and
TORDA, T. spontaneously hypertensive rats.
SALEH, N. Int. Symp. on Catecholamines
JAHNOVA, E. and Stress, 1st. Bratislava 1975
MIKULAJ, L. Pergamon Press, Great Britain

- LABURN, H.
WOOLF, C.J.
WILLIES, G.H.
ROSENDORFF, C.
- : Pyrogen and prostaglandin fever in the rabbit. II. Effects of noradrenaline depletion and adrenergic receptor blockade.
Neuropharm. 14, 405-411 (1975)
- LEHNERT, G.
MEININGER, I.
- : Kybernetische Probleme der Arbeitsmedizin. II. Der adrenale Regelkreis unter körperlicher Belastung.
Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 23, 364-373 (1967)
- LEHNERT, G.
LEIBER, H.
SCHALLER, K.H.
- : Plasmacortisol und Plasmacorticosteron im Anpassungsstadium der dosierten körperlichen Arbeit.
Endokrinol. 52, 402-405 (1968)
- LEWIS, P.J.
RAWLINS, M.D.
REID, J.L.
- : Studies on central noradrenergic pathways in the control of body temperature.
Temperature Regulation and Drug Act. Proc. Symp. pp. 111-118,
Paris 1974
Karger-Verlag, Basel 1975
- LIPTON, J.M.
- : Thermosensitivity of medulla oblongata in control of body temperature.
Amer. J. Physiol. 224, 890-897 (1973)

- MÄURER, W. : Das Verhalten der
KUHN, H. Catecholamine und des
KÜBLER, W. cyclischen 3',5'-AMP
BREITHARDT, G. im Plasma bei Normalper-
sonen unter der Wirkung
eines β -Rezeptoren-
blockers.
Verh. Dtsch. Ges. Kreis-
laufforschg. 40, 369-
372 (1974)
- MARKIANOS, E. : Diurnal changes in
BECKMANN, H. dopamine- β -hydroxylase,
homovanillic acid and
3-methoxy-4-hydroxy-
phenylglycol in serum
of man.
J. Neur. Transm. 39, 79-
93 (1976)
- METIVIER, G. : The effects of long lasting
physical exercise and
training on hormonal
regulation.
In:
Metabolic adaptation to
prolonged physical exercise.
H. Howald and J.R. Poortmans,
S. 276-292
Birkhäuser-Verlag,
Basel 1975
- MOLINOFF, P.B. : Dopamine- β -hydroxylase
ORCUTT, J.C. and the regulation of
Catecholamine biosynthesis.
Front. Catechol. Res. 195-
200 (1973)
- MURPHY, B.E.P. : Some studies on the
protein binding of steroids
and their applications to
the routine micro and ultra-
micro measurement of
various steroids in body
fluids by competitive
protein-binding radioassay.
J. clin. Endocr. 27, 973-990
(1967)

- MYERS, R.D. : An Integrative Model of Monoamine and Ionic Mechanisms in the Hypothalamic Control of Body Temperature. Temperature Regulation and Drug Act. Proc. Symp. Paris 1974, pp. 32-42 Karger-Verlag, Basel 1975
- NAGATSU, T. : Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. Clin. Chem. 18, 980-983 (1972)
- UDENFRIEND, S.
- NIELSEN, B. : Is fever in man reflected in changes in cerebrospinal fluid concentrations of sodium and calcium ions? Scand. J. clin. Lab. Invest. 32, 309-310 (1973)
- SCHWARTZ, P.
- ALHEDE, J.
- NILSSON, K.O. : The influence of short term submaximal work on the plasma concentrations of catecholamines, pancreatic glucagon and growth hormone in man. Acta Endocrin. 79, 286-294 (1975)
- HEDING, L.G.
- HÖKEFELT, B.
- NUTIK, S.L. : Posterior hypothalamic neurons responsive to preoptic region thermal stimulation. J. Neurophysiol. 36, 238-249 (1973a)
- NUTIK, S.L. : Convergence of cutaneous and preoptic region thermal afferents on posterior hypothalamic neurons. J. Neurophysiol. 36, 250-257 (1973b)

- OKADA, T. : 24-hour rhythm in human
FUJITA, T. serum dopamine- β -hydroxy-
OHTA, T. lase activity.
KATO, T. Specialia, 15.6.1974,
IKUTA, K. 605-607
NAGATSU, T.
- PFEIFFER, J. : Untersuchungen zum Verhalten
der Plasma-Dopamin- β -Hydroxy-
lase-Aktivität bei psychischer
und physischer Belastung.
Dissertation Universität
Erlangen-Nürnberg 1978
(in Vorbereitung)
- PLANZ, G. : Acute enhancement of
PALM, D. dopamine- β -hydroxylase
activity in human plasma
after maximum work load.
Europ. J. clin. Pharmacol.
5, 255-258 (1973)
- PLANZ, G. : Dopamin- β -Hydroxylase-
WIETHOLD, G. Aktivität und Catecholamin-
BÖHMER, G. konzentration im Plasma als
APPEL, D. Parameter akuter Veränderungen
PALM, D. des Sympathikustonus:
GROBECKER, H. Untersuchungen an untrainierten
Versuchspersonen und
Leistungssportlern.
Verh. d. Dtsch. Ges. f.
Inn. Med. 80, 256-258 (1974)
- PLANZ, G. : A comparison of catecholamine
GIERLICH, H.W. concentrations and dopamine- β -
HAWLINA, A. hydroxylase activities in
PLANZ, R. plasma from normotensive
STEPHANY, W. subjects and from patients with
RAHN, K.H. essential hypertension at rest
and during exercise.
Klin. Wschr. 54, 561-565 (1976)
- PUJOL-AMAT, P. : Diurnal variation in cyclic
DAVI, E. AMP in plasma.
MARTIN-COMIN, J. The Lancet, Febr. 26, (1977)
MONFORT, R.

- RAO, L.N. : Stress response during
BHATT, H.V. surgery and anesthesia.
Indicated by norepi-
nephrine concentration in
plasma of surgical patients.
Inter. Surgery 57, 294-298
(1972)
- ROIZEN, M. : Plasma catecholamines:
WEISE, V. arterial-venous differences
MOSS, J. and the influence of body
KOPIN, I.J. temperature.
Life Sci. 16, 1133-1144
(1975)
- SATINOFF, E. : Intraventricular Nor-
CANTOR, A. epinephrine and Thermo-
regulation in Rats.
Temperature Regulation and
Drug Act. Proc. Symp.
Paris 1974, pp. 103-110
Karger-Verlag, Basel 1975
- SCHAAD, R. : Die Ausscheidung von
GILGEN, A. Catecholaminen beim Per-
GRANDJEAN, E. sonal des Flugsicherungs-
dienstes.
Schweiz. med. Wschr. 99,
889-892 (1969)
- SCHÄCKE, G. : Herzschlagfrequenz und
Elektrokardiogramm in der
Arbeitsmedizin.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1976
- SCHWARZMEIER, J.D. : Cyclisches AMP - seine Be-
deutung für die klinische
Medizin.
Subsidia med. H. 1/2, 21-27
(1975)
- SELYE, H. : A syndrome produced by
diverse nocuous agents.
Nature 138, 32 (1936)

- SELYE, H. : Gefahren für die Gesundheit aus der Umwelt.
In:
Bewertung von Risiken für die Gesundheit, S. 7-12
Fischer-Verlag, Stuttgart 1977
- SENAY, L.C. : Variations of certain
CHRISTENSEN, M.L. blood constituents during acute heat exposure.
J. appl. Physiol. 24, 302 (1968)
- STANTON, H.C. : Adrenal catecholamine levels
MUELLER, R.L. and synthesizing enzyme
BAILEY, C.L. activities in newborn swine exposed to cold and 6-hydroxydopamine.
Proc. of the Soc. f. Exper. biol. and med. 141, 991-995 (1972)
- STONE, E.A. : Adrenergic activity in rat hypothalamus following extreme muscular exertion.
Am.J. Physiol. 224, 165-169 (1973)
- SUTHERLAND, E.W. jr. : The biological role of adenosine-3',5'-phosphate.
Harvey Lectures 57, 17-33 (1962)
- SZADKOWSKI, D. : Kybernetische Probleme der
LINDNER, K. Arbeitsmedizin.
LEHNERT, G. III. Mineral- und Spuren-
SCHALLER, K.H. elementanalaysen im Blut chronisch hitzebelasteter Schwerarbeiter.
Int. Arch. f. Gewerbepath. Gewerbehyg. 24, 287-298 (1968)
- SZADKOWSKI, D. : Serumelektrolyte und elektrisch-
KOHLER, G. mechanische Herzaktion unter
LEHNERT, G. chronischer industrieller Hitzebelastung.
Ärztl. Forsch. 23, 271-284 (1969)

- SZADKOWSKI, D. : Der Zink- und Kupfer-
EHRHARDT, H.-P. spiegel im Serum hitze-
SCHALLER, K.H. adaptierter Schwerarbeiter.
LEHNERT, G. Int. Arch. Gewerbepath.
Gewerbehyg. 25, 202-216
(1969)
- TAKKI, S. : Effect of positive pressure
TANNISTO, T. ventilation on plasma
catecholamines.
Acta anaest. scand. 17,
238-242 (1973)
- THIERRY, A.-M. : Effect of Stress on
Various Characteristics
of Norepinephrine Meta-
bolism in Central Nor-
adrenergic Neurons.
Adv. Ex. Med. Biol. 33,
501-508 (1972)
- THOENEN, H. : Trans-synaptic induction
OTTEN, U. of enzymes involved in the
synthesis of the adrenergic
transmitter noradrenaline.
Acta endocrin. 82, 19 (1976)
- TURTON, M.B. : Circadian variations of
DEEGAN, T. plasma catecholamine, cortisol
and immunoreactive insulin
concentrations in supine
subjects.
Clin. Chim. Acta 55,
389-397 (1974)
- ULBRECHT, G. : Endokrine Indikationen für
KERNER, W. die einsatzspezifische Be-
GOTTSMAN, M. lastung von Piloten.
UHLICH, E. Verh. d. Dtsch. Ges. f.
Arbeitsmed. e.V.
16. Jahrestagung, S. 83
Gentner-Verlag, Stuttgart
1976

- VALENTIN, H. : Die Analyse des Stress
GOSSLER, K. aus arbeitsmedizinischer
SCHALLER, K.H. Sicht.
SCHÄCKE, G. Bundesanstalt f. Arbeits-
SCHIELE, R. schutz und Unfallforschung,
WELTLE, D. Dortmund
Forschungsbericht Nr. 159
(1977)
- VERMEULEN, A. : Bestimmung von Cortisol
im Plasma durch kompetitive
Proteinbindung.
In:
Breuer, H., D. Hamel,
H.L. Krüskemper
Methoden der Hormonbestimmung,
S. 169-175
Thieme-Verlag, Stuttgart 1975
- WEINSHILBOUM, R.M. : Dopamine- β -hydroxylase
RAYMOND, F.A. activity in serum.
ELVEBACK, L.R. Frontiers in Catecholamine
WEIDMAN, W.H. Research, 1115-1121 (1973)
- WEITZMAN, E.D. : Twenty-four hour pattern
FUKUSHIMA, D. of the episodic secretion
NOGEIRE, C. of cortisol in normal
ROFFWARG, H. subjects.
GALLAGHER, T.F. J. Clin. Endocrin. 33,
HELLMAN, L. 14-22 (1971)
- WILLIES, H.G. : The effect of an inhibitor
WOOLF, C.J. of adenylate-cyclase on the
ROSENDORFF, C. development of pyrogen,
prostaglandin and cyclic AMP
fevers in the rabbit.
Pflügers Arch. 367, 177-181
(1976)
- WURTMAN, R.J. : Role of catecholamines in
neuroendocrine function.
Front. Catechol. Res. 781-785
(1973)
- WYNDHAM, C.H. : Acclimatization in a hot,
ROGERS, G.G. humid environment:
SENAY, L.C. cardiovascular adjustments.
MITCHELL, D. J. of Appl. Physiol. 40,
779-785 (1976)

A n h a n g

Proband Nr. 1	Alter:	23 Jahre	♂					
Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer- gabe (i.E.)	Tempe- ratur (°C)	Cortisol (µg%)	DSH ($\frac{\mu\text{ Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{ Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
25.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	6.0	0.48	164.0	66
28.07.75	9 ⁰⁰	50	37.1	12.7	3.6	0.33	62.7	7
28.07.75	21 ⁰⁰	-	39.3	19.7	5.2	0.11	70.0	429
29.07.75	9 ⁰⁰	-	38.0	14.2	2.6	0.36	109.1	17331
29.07.75	21 ⁰⁰	-	37.7	1.5	2.0	0.31	33.4	2047
30.07.75	9 ⁰⁰	-	37.1	13.3	8.4	0.40	45.8	3965
31.07.75	9 ⁰⁰	70	37.0	15.4	3.8	-	19.8	236
31.07.75	21 ⁰⁰	-	39.3	16.8	4.0	-	22.8	18
01.08.75	9 ⁰⁰	-	37.5	10.0	8.0	-	42.5	5201
01.08.75	21 ⁰⁰	-	37.2	4.5	3.2	-	24.8	2528
02.08.75	9 ⁰⁰	-	36.5	16.4	2.9	-	23.5	286
03.08.75	9 ⁰⁰	90	36.6	13.8	6.1	-	46.8	50
03.08.75	21 ⁰⁰	-	37.8	7.7	5.0	-	56.3	813
04.08.75	9 ⁰⁰	-	36.9	10.4	5.0	-	64.7	181
04.08.75	21 ⁰⁰	-	37.3	2.4	5.4	-	21.0	73
05.08.75	9 ⁰⁰	-	-	8.2	8.2	-	35.1	102

Tabelle 3:

Proband Nr. 2

Alter: 25 Jahre ♂

Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyrifer- gabe (i.E.)	Tempe- ratur (°C)	Cortisol (µg%)	DBH ($\frac{\mu}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
25.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	8.0	0.12	45.2	240
28.07.75	9 ⁰⁰	50	36.4	6.2	5.0	0.16	70.1	195
28.07.75	21 ⁰⁰	-	39.2	16.4	13.2	0.29	38.0	395
29.07.75	9 ⁰⁰	-	38.4	5.4	4.0	0.13	17.8	2845
29.07.75	21 ⁰⁰	-	37.9	3.2	6.8	0.09	13.8	1710
30.07.75	9 ⁰⁰	-	36.9	8.4	8.1	0.11	23.1	31400
31.07.75	9 ⁰⁰	70	36.1	10.8	4.6	-	15.5	6409
31.07.75	21 ⁰⁰	-	39.4	6.0	7.4	-	-	895
01.08.75	9 ⁰⁰	-	37.2	7.6	7.1	-	17.5	395
01.08.75	21 ⁰⁰	-	36.5	3.2	4.1	-	20.3	170
02.08.75	9 ⁰⁰	-	-	13.4	6.3	-	10.7	840
03.08.75	9 ⁰⁰	90	36.7	11.6	4.5	-	18.6	2310
03.08.75	21 ⁰⁰	-	39.2	3.2	8.0	-	17.1	3879
04.08.75	9 ⁰⁰	-	37.1	8.4	5.7	-	10.7	140
04.08.75	21 ⁰⁰	-	36.3	4.0	7.4	-	22.6	80
05.08.75	9 ⁰⁰	-	-	10.8	5.4	-	11.9	50

Tabelle 4:

Proband Nr. 3

Alter: 30 Jahre ♂

Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer- gabe (i.E.)	Tempe- ratur (°C)	Cortisol (µg%)	DGH ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	21.9	-	129.0	192
31.07.75	9 ⁰⁰	50	36.8	11.6	2.0	-	65.3	240
31.07.75	21 ⁰⁰	-	39.8	16.6	8.8	-	27.4	288
01.08.75	9 ⁰⁰	-	38.8	11.0	12.2	-	57.0	209
01.08.75	21 ⁰⁰	-	38.3	2.8	15.7	-	14.9	176
02.08.75	9 ⁰⁰	-	37.0	8.8	13.9	-	37.6	194
03.08.75	9 ⁰⁰	70	36.2	11.6	22.0	-	39.1	3437
03.08.75	21 ⁰⁰	-	39.9	16.4	22.5	-	24.6	246
04.08.75	9 ⁰⁰	-	36.8	12.0	15.2	-	26.6	180
04.08.75	21 ⁰⁰	-	35.9	2.4	17.8	-	45.0	282
05.08.75	9 ⁰⁰	90	36.4	11.8	24.0	-	46.5	50
05.08.75	21 ⁰⁰	-	38.2	3.2	22.6	-	100.8	99
06.08.75	9 ⁰⁰	-	36.3	15.2	13.1	-	-	163
06.08.75	21 ⁰⁰	-	-	2.2	20.9	-	36.6	240
07.08.75	9 ⁰⁰	-	-	12.6	18.0	-	54.8	147

Tabelle 5:

Proband Nr. 4

Alter: 23 Jahre

♂

Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyrifer- gabe (i.E.)	Tempe- ratur (°C)	Cortisol (µg%)	D5H ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	8 ³⁰	-	-	-	22.5	-	42.8	225
29.07.75	8 ³⁰	50	38.2	9.6	17.0	-	24.8	207
29.07.75	20 ³⁰	-	39.6	16.8	26.5	-	60.3	488
30.07.75	8 ³⁰	-	38.2	10.0	30.2	-	109.1	6069
30.07.75	20 ³⁰	-	37.6	1.6	11.5	-	47.5	234
31.07.75	8 ³⁰	-	37.0	11.4	17.4	-	30.1	113
01.08.75	8 ³⁰	70	37.3	10.2	15.8	-	36.4	6012
01.08.75	20 ³⁰	-	39.4	9.6	15.6	-	33.7	666
02.08.75	8 ³⁰	-	36.7	14.8	21.2	-	79.4	29
02.08.75	20 ³⁰	-	37.2	2.6	25.0	-	116.4	286
03.08.75	8 ³⁰	-	-	17.2	19.7	-	263.8	2832
04.08.75	8 ³⁰	90	37.1	8.0	7.7	0.34	39.5	2812
04.08.75	15 ³⁰	-	38.1	8.6	22.7	0.41	143.7	43
04.08.75	20 ³⁰	-	37.1	2.4	14.1	0.33	46.5	23
05.08.75	3 ³⁰	-	37.0	11.2	26.5	0.39	45.8	5
05.08.75	8 ³⁰	-	36.8	8.2	15.8	0.30	46.7	50
05.08.75	20 ³⁰	-	37.1	3.0	23.2	-	44.4	190
06.08.75	8 ³⁰	-	-	16.0	20.8	-	157.9	30422

Tabelle 6:

Proband Nr. 5

Alter: 20 Jahre

♂

Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyrifer- gabe (i.E.)	Tempe- ratur (°C)	Cortisol (µg%)	DSH ($\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
25.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	9.2	0.24	39.8	278
28.07.75	9 ⁰⁰	50	36.5	8.2	18.0	0.22	41.2	205
28.07.75	21 ⁰⁰	-	39.0	18.8	8.0	0.22	22.6	162
29.07.75	9 ⁰⁰	-	38.5	3.4	18.0	0.21	34.1	6723
29.07.75	21 ⁰⁰	-	38.3	1.2	9.8	0.19	134.3	697
30.07.75	9 ⁰⁰	-	36.8	6.8	17.1	0.21	47.0	508
31.07.75	9 ⁰⁰	70	36.6	9.2	12.2	-	43.5	217
31.07.75	21 ⁰⁰	-	39.6	4.4	12.2	-	5.8	1178
01.08.75	9 ⁰⁰	-	37.1	6.0	10.1	-	45.2	262
01.08.75	21 ⁰⁰	-	36.0	1.4	17.7	-	21.7	50
02.08.75	9 ⁰⁰	-	36.0	12.0	8.4	-	26.4	116
03.08.75	9 ⁰⁰	90	36.4	10.0	13.9	-	24.6	302
03.08.75	21 ⁰⁰	-	39.1	1.2	13.7	-	33.7	282
04.08.75	9 ⁰⁰	-	36.1	6.8	13.6	-	48.2	166
04.08.75	21 ⁰⁰	-	36.5	2.0	5.4	-	33.8	72
05.08.75	9 ⁰⁰	-	36.4	9.4	14.3	-	42.7	54

Tabelle 7:

Proband Nr. 6

Alter: 23 Jahre



Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyrifer- gabe (i.E.)	Tempera- tur (°C)	Cortisol (µg%)	DBH		COMT $\left(\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min. l}}\right)$	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
					$\left(\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min. l}}\right)$ Plasma	$\left(\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min. l}}\right)$ Erys			
28.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	20.3	-	-	-	250
29.07.75	9 ⁰⁰	50	37.0	11.2	24.7	-	-	-	4056
29.07.75	21 ⁰⁰	-	40.2	24.8	25.4	-	-	-	6442
30.07.75	9 ⁰⁰	-	39.1	23.2	15.3	-	-	-	586
30.07.75	21 ⁰⁰	-	37.3	2.8	24.3	-	-	-	5217
31.07.75	9 ⁰⁰	-	37.4	11.0	23.4	-	-	-	1273
01.08.75	9 ⁰⁰	60	36.9	15.2	21.7	-	-	-	252
01.08.75	21 ⁰⁰	-	37.9	4.4	16.6	-	-	-	188
02.08.75	9 ⁰⁰	-	36.6	17.6	23.4	-	-	-	856
02.08.75	21 ⁰⁰	-	36.7	1.6	32.3	-	-	-	540
03.08.75	9 ⁰⁰	-	36.5	22.4	22.4	-	-	-	3631
04.08.75	9 ⁰⁰	90	37.0	13.6	33.6	0.21	-	-	39
04.08.75	16 ⁰⁰	-	38.8	3.8	25.1	0.23	-	-	50
04.08.75	21 ⁰⁰	-	36.8	1.8	27.3	0.18	-	-	43
05.08.75	4 ⁰⁰	-	36.3	0.6	20.5	0.25	-	-	1471
05.08.75	9 ⁰⁰	-	36.3	10.6	12.5	0.19	-	-	3416
05.08.75	21 ⁰⁰	-	37.1	4.4	24.9	-	-	-	1772
06.08.75	9 ⁰⁰	-	-	16.4	23.6	-	-	-	1580

Tabelle 8:

Proband Nr. 7

Alter: 22 Jahre ♀

Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer gabe (i.E.)	Tempera- tur (°C)	Cortisol (µg %)	DSH ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	8 ³⁰	-	-	-	7.2	-	35.2	263
29.07.75	8 ³⁰	30	37.5	7.8	16.3	-	-	3094
29.07.75	20 ³⁰	-	37.0	2.4	13.0	-	21.6	4547
30.07.75	8 ³⁰	-	37.2	6.8	16.6	-	30.5	307
30.07.75	20 ³⁰	-	37.5	-	-	-	-	3823
31.07.75	8 ³⁰	-	36.6	13.6	9.1	-	17.3	401
01.08.75	8 ³⁰	60	36.9	3.8	16.1	-	21.7	208
01.08.75	20 ³⁰	-	37.3	2.4	19.9	-	17.7	232
02.08.75	8 ³⁰	-	36.7	7.6	14.8	-	30.5	2571
02.08.75	20 ³⁰	-	36.3	2.0	18.6	-	66.0	35
03.08.75	8 ³⁰	-	36.6	10.2	11.5	-	46.0	13890
04.08.75	8 ³⁰	80	36.4	-	-	-	26.3	133
04.08.75	20 ³⁰	-	37.0	2.4	18.6	-	35.0	6
05.08.75	8 ³⁰	-	36.4	10.2	9.2	-	33.4	48
05.08.75	20 ³⁰	-	37.4	2.4	13.7	-	49.7	63
06.08.75	8 ³⁰	-	-	14.0	15.1	-	24.1	83

Tabelle 9:

Proband Nr. 8		Alter: 21 Jahre		♀				
Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer- gabe (i.E.)	Tempera- tur (°C)	Cortisol (µg %)	DSH ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	9 ⁰⁰	-	-	-	2.5	-	31.8	737
29.07.75	9 ⁰⁰	30	37.1	42.8	1.5	-	239.4	16737
29.07.75	21 ⁰⁰	-	37.6	17.6	10.0	-	30.4	386
30.07.75	9 ⁰⁰	-	37.6	8.8	3.3	-	16.4	12165
30.07.75	21 ⁰⁰	-	37.7	8.2	6.9	-	17.0	37118
31.07.75	9 ⁰⁰	-	37.0	27.6	12.6	-	33.0	3693
01.08.75	9 ⁰⁰	50	37.2	24.4	5.9	-	16.5	120
01.08.75	21 ⁰⁰	-	38.2	10.8	8.0	-	27.5	232
02.08.75	9 ⁰⁰	-	37.1	20.8	6.1	-	12.0	45
02.08.75	21 ⁰⁰	-	37.2	5.6	10.2	-	21.3	98
03.08.75	9 ⁰⁰	-	37.0	20.8	2.7	-	32.0	50
04.08.75	9 ⁰⁰	60	36.8	19.2	5.4	-	21.1	19
04.08.75	21 ⁰⁰	-	37.3	8.4	8.8	-	46.3	59
05.08.75	9 ⁰⁰	-	36.8	20.8	7.1	-	21.1	676
05.08.75	21 ⁰⁰	-	36.8	21.6	7.5	-	32.1	120
06.08.75	9 ⁰⁰	-	-	13.2	11.2	-	68.5	17

Tabelle 10:

Proband Nr. 9		Alter: 27 Jahre		♀				
Unter- suchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer gabe (i.E.)	Tempera- tur (°C)	Cortisol (µg%)	DSH ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min. l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min. l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	8 ³⁰	-	-	-	17.8	-	24.9	301
29.07.75	8 ³⁰	30	37.2	23.6	17.6	-	14.9	2818
29.07.75	20 ³⁰	-	37.7	3.2	4.2	-	12.2	411
30.07.75	8 ³⁰	-	37.4	19.4	16.2	-	12.7	466
30.07.75	20 ³⁰	-	37.5	4.2	14.9	-	7.6	123
31.07.75	8 ³⁰	-	37.0	22.4	14.4	-	10.0	16870
01.08.75	8 ³⁰	60	37.2	17.8	1.8	-	16.0	936
01.08.75	20 ³⁰	-	37.4	9.4	17.3	-	-	191
02.08.75	8 ³⁰	-	37.1	17.2	14.5	-	13.3	69
02.08.75	20 ³⁰	-	36.7	4.6	18.6	-	20.0	3591
03.08.75	8 ³⁰	-	37.1	18.6	14.2	-	14.5	7291
04.08.75	8 ³⁰	80	36.9	19.6	14.2	0.03	11.8	145
04.08.75	15 ³⁰	-	38.4	20.8	18.9	0.12	14.1	33
04.08.75	20 ³⁰	-	37.0	9.8	14.4	0.07	10.9	50
05.08.75	3 ³⁰	-	37.3	2.8	11.7	0.11	7.3	60
05.08.75	8 ³⁰	-	36.6	23.8	11.7	0.15	8.3	33
05.08.75	20 ³⁰	-	36.9	7.2	14.2	-	10.0	82
06.08.75	8 ³⁰	-	-	25.4	17.3	-	3.5	80

Tabelle 11:

Proband Nr. 10

Alter: 18 Jahre

♀

Untersuchungs- tag	Zeit der Blutent- nahme	Pyri- fer gabe (i.E.)	Tempera- tur (°C)	Cortisol (µg%)	DSH ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Plasma	COMT ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.l}}$) Erys	cAMP (pMol/ml) Plasma	Noradrenalin (pg/ml Plasma)
28.07.75	30	-	-	-	26.4	-	-	262
29.07.75	830	30	37.5	27.0	25.9	-	-	1261
29.07.75	2030	-	39.2	40.8	17.9	-	-	3464
30.07.75	830	-	37.9	28.4	20.2	-	-	3985
30.07.75	2030	-	38.2	15.5	15.6	-	-	186
31.07.75	830	-	36.6	30.0	25.1	-	-	339
01.08.75	830	40	36.9	27.0	26.7	-	-	269
01.08.75	2030	-	39.4	21.0	32.4	-	-	21
02.08.75	830	-	37.2	27.8	30.2	-	-	14
02.08.75	2030	-	36.4	6.6	28.1	-	-	207
03.08.75	830	-	36.7	24.4	20.0	-	-	14
04.08.75	830	50	36.6	24.0	21.7	0.24	-	87
04.08.75	1530	-	39.0	16.6	31.7	0.20	-	63
04.08.75	2030	-	38.6	6.0	18.3	0.20	-	128
05.08.75	330	-	36.7	3.2	36.6	0.29	-	166
05.08.75	830	-	36.8	23.2	25.7	0.21	-	50
05.08.75	2030	-	36.6	5.2	26.7	-	-	56
06.08.75	830	-	-	19.2	17.9	-	-	12

Tabelle 12:

Lebenslauf:

Am 8. Oktober 1949 wurde ich Bernhardt Georg Achatz, als erstes von zwei Kindern des jetzigen Professors Dipl. Ing. Georg Achatz und seiner Ehefrau Irene, geb. Kirsten, in Schnaittach, Landkreis Nürnberger Land, geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Schnaittach, anschließend das Gymnasium in Hersbruck. Dort legte ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen für die Fachrichtung Humanmedizin. Dieses Studium beendete ich mit dem Staatsexamen im Februar 1977 in Erlangen.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Hersbruck.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197